FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 93

Etude Expérimentale de l'Hibernation dans les Infections aiguës Chirurgicales

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 23 juillet 1955

par

Etienne POLI

Né le 28 Juin 1927 à Geryville (Algérie)

Diplômé de Médecine Tropicale
Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. DE VERNEJOUL, Président ; PAILLAS, HENRY, GRANJON — Assesseurs

1955

Imprimerie SCHNEIDER
16, Quai de Rive-Neuve
MARSEILLE

Etude expérimentale de l'Hibernation dans les Infections aiguës Chirurgicales

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

Etude Expérimentale de l'Hibernation dans les Infections aiguës Chirurgicales

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 23 juillet 1955

par

Etienne POLI

Né le 28 Juin 1927 à Geryville (Algérie)

Diplômé de Médecine Tropicale
Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. DE VERNEJOUL, Président ; PAILLAS, HENRY, GRANJON — Assesseurs

Imprimerie SCHNEIDER
16, Quai de Rive-Neuve
MARSEILLE

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN **Assesseur :** J. DELPHAUT

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires :

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, ROGER, MONGES.

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire Principal : J. COMTE **Bibliothécaire :** Mlle. PERRIN

Professeurs :

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	de VERNEJOUL
Clinique Dermato-Syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système nerveux	POURSINES
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obsétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Medecine Préventive	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pathogie Interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans Chaire	ROUX

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Maîtres de Conférences Agrégés :

MM. BOURRET
DONNET
GREBUS
MERCIER J.
MOURGUE
LISSITZKY

Agrégés en exercice :

MM. APPAIX
BERNARD
CREMIEUX
GRANJON
HENRY
LAMY
LAVAL
LENA
MARONNEAUD
MONGES H.
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT
VAGUE

Agrégés libres :

MM. BERTHIER
DOR
FIGARELLA
IMBERT

Chargés des fonctions de Maîtres de Conférences :

Anatomie pathologique . . . . M. PAYAN
Botanique et Cryptogamie . M. BERNARD P
Histologie. . . . . M. STAHL

Chargé des fonctions d'Agrégé :

Clinique Urologique M. CHAUVIN F.

A MON PERE ET A MA MERE,

auxquels je dois tout, avec tout mon amour filial et ma profonde reconaissance.

A MA FEMME,

en témoignage de mon grand amour.

A MES BEAUX-PARENTS,

A MA SŒUR ET MON BEAU-FRERE,
LE DOCTEUR PERQUIS,

A FRANCINE ET A PHILIPPE,

A TOUS MES PARENTS ET AMIS,

je dédie cette thèse.

A MON JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE VERNEJOUL,
Professeur de clinique chirurgicale thérapeutique
et clinique expérimentale,

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse,

hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAILLAS,
Professeur de clinique neuro-chirurgicale

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE HENRY,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GRANJON

respectueusement.

AU DOCTEUR COTTALORDA,
Chirurgien des hôpitaux,
Chef de service chirurgical à la Conception,

qui nous inspira le sujet de cette thèse, et qui, très aimablement, nous a ouvert son service et son laboratoire. Nous lui exprimons ici notre respectueuse reconnaissance et notre entier dévouement.

A MONSIEUR LE MEDECIN COLONEL DELOM,
Professeur de pathologie chirugicale
à l'Ecole d'application du Service de Santé
des troupes coloniales,
Chef des services chirurgicaux de l'Hôpital Michel-Lévy.

Nous lui devons notre orientation chirurgicale. Il nous fit bénéficier, pendant deux ans, dans son service, de son précieux enseignement.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre admiration.

AU DOCTEUR R. DEVIN,
Professeur agrégé
Chirurgien des hôpitaux.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'aide précieuse qu'il nous a accordée pour la réalisation de ce travail, et pour l'amitié qu'il nous a témoignée lors de nos matinées de travail.

REMERCIEMENTS :

A tous ceux qui nous ont aidé dans la réalisation de nos expérience.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BIMAR,
Anesthésiste des hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAYAN,
Professeur agrégé
Chef du Laboratoire d'anatomie-pathologie de la Faculté.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RUF,
Interne des hôpitaux.

A MADEMOISELLE LAGARDE.

A L'EQUIPE DES LAPINS :

Mes amis J. GERIN, interne des hôpitaux,
Y. MICHEL-BECHET, C. REPSTOCK,
H. BRANDONE, externes des hôpitaux.

A MES MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE
DE MARSEILLE ET DE LYON.

A MES MAITRES DES HOPITAUX
CIVILS ET MILITAIRES.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE DE LYON
ET DU DETACHEMENT DE MARSEILLE.

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE,

morts au Champ d'honneur.

INTRODUCTION

Lorsque le Comité d'organisation de la Société de Chirurgie de la Méditerranée Latine confia à Monsieur le Docteur COTTALORDA la rédaction d'un rapport intitulé : « Perturbations entraînées par l'usage des antibiotiques en « pathologie chirurgicale », il entendait par là, avoir une réponse aux idées initiales que M. COTTALORDA et ses collaborateurs avaient déjà exposées aux journées chirurgicales sous le titre suivant : « Note à propos de l'action des « antibiotiques sur l'évolution des maladies infectieuses « chirurgicales ; position du problème. »

L'étude expérimentale de l'hibernation entre dans le cadre de cette réponse ; elle fait partie du rapport présenté par Monsieur le Docteur COTTALORDA et ses collaborateurs au Congrès de Chirurgie de la Méditerranée Latine (29 avril - 2 mai 1955).

Cette étude est le travail d'une équipe ; il a été dirigé par MM. les Docteurs DEVIN et BIMAR, et réalisé dans le laboratoire du service chirugical du Docteur du Docteur COTTALORDA à l'Hôpital de la Conception à Marseille.

***

On admet, de nos jours et avec M. le Professeur LERICHE, qu'il y a dans la maladie deux éléments :

LA LESION, d'origine purement microbienne, et

LA REACTION, résultat de la réponse organique à l'agression, par la mise en alerte du système neuro-végétatif.

Nous nous proposons, dans ce travail, de montrer que :

1° les thérapeutiques habituelles des infections, au premier rang desquels on place les antibiotiques, ont modifié profondément l'évolution clinique et le pronostic de ces maladies ; ;

2° l'emploi des antibiotiques, même à très fortes doses, est parfois impuissant à juguler certaines réactions mortelles d'origine neurovégétative ;

3° cette inefficacité des antibiotiques sur ces réactions conduit logiquement à penser que, dans les formes particulièrement graves, les antibiotiques, médication à visée bactérienne, doivent être complétés par une thérapeutique à visée neurovégétative, cette double action répondant à la dualité de l'infection ;

4° une confirmation expérimentale à ces bases théoriques permettrait d'apporter une preuve de plus à l'efficacité d'une association antibiotique-ganglioplégique, en faisant considérer l'inhibition contrôlée du système nerveux autonome (hibernation) comme un complément parfois utile, pour ne pas dire indispensable, de l'antibiothérapie.

PREMIERE PARTIE

Evolution de l'infection chirurgicale depuis l'avènement des antibiotiques

CHAPITRE PREMIER

L'infection

Mécanisme — Dualité — Traitement

Sous le nom d'infection, on comprend l'ensemble des phénomènes qui résultent de l'envahissement de l'organisme par un être vivant, unicellulaire, dont les dimensions maxima sont généralement de l'ordre du millième de millimètre.

Dans certains cas, quand l'infection est due à un microbe capable de produire lui-même une toxine, bacille tétanique par exemple, il en résulte un état microbien de type mixte : la toxi-infection. Les agents pathogènes responsables de ces maladies sont de plusieurs types ; on peut, à cet égard, distinguer :

Les bactéries :
de morphologie variée : cocci, bacilles, vibrions. Ils sont à l'origine de nombreuses infections : staphylococcies, streptococcies, etc.

Les mycobactéries :
agents pathogènes de la tuberculose, de l'actinomycose, de l'aspergillose.

Les protozoaires :
agents du paludisme, de l'amibiase.

Les virus filtrants :
ou ultra-virus de l'ordre du milli-micron, mis en évidence par le microscope électronique et responsables d'une série d'infections sévères : polyomyélite, encéphalite épidémique, variole, etc.

Les infections chirurgicales reconnaissent le plus souvent à leur origine les microbes des deux premiers types.

A la suite de circonstances bien définies : traumatisme, piqûre, inoculation, absorption d'eau ou de liquide, inhalation de poussière, souillure par contact, le germe pathogène va se trouver, si le terrain est réceptif, dans les conditions maxima pour réaliser l'infection.

I. — INFECTION LOCALISEE.

Prenons comme exmple un germe pyogène ; dès que l'organisme est envahi, il se produit, au point de pénétration, un ensemble de phénomènes réunis sous le nom d'INFLAMMATION.

Troubles circulatoires d'origine vaso-motrice, tels vasodilatation active et sensation de chaleur.

Diapédèse.

Exsudation cellulaire locale traduisant une excitation chimique et mécanique des terminaisons sensibles des nerfs, et résumée en quatre mots par CELSE : « Rubor, calor, tumor, dolor ».

Ces phénomènes, qui sont la traduction d'une **réaction de l'organisme,** aboutissent, suivant le cas et selon que l'attaque microbienne ou la défense de l'organisme seront plus ou moins actives, à des manifestations cliniques spéciales tels que l'abcès chaud, le phlegmon diffus, la nécrose, etc.

Le plus souvent, les réactions d'un organisme inoculé ne s'arrêtent pas là et, dans toute infection locale, même peu importante, il est de règle d'observer quelques réactions générales : de la fièvre précédée ou accompagnée de frissons, de troubles digestifs variés, une sensation de fatigue ou de malaise, des céphalées.

Ces phénomènes représentent des symptômes d'intoxication dus aux poissons microbiens, aux toxines qui agissent sur le **système nerveux** dont le rôle de synergie fonctionnelle se trouve ainsi troublé.

Mais l'homme n'assiste pas indifférent à l'envahissement de son organisme par des microbes ; il se défend contre eux et parvient, le plus souvent, à triompher dans cette lutte : phagocytose détruisant les microbes, néoformations de vaisseaux, organisation du collagène en barrière scléreuse limitant anatomiquement les dégâts par un véritable enkystement, en sont les moyens les plus connus.

II. — INFECTION GENERALISEE.

Pourtant, dans certaines circonstances l'infection dépasse la phase locale et se généralise, les microbes pénétrant dans le sang constituent ce que l'on appelle une **septicémie.** Cette migration va engendrer des signes généraux graves tenant à de multiples embolies microbiennes, aux effets nocifs des produits de désintégration cellulaire, à l'action des toxines microbiennes.

Frissons, ascension thermique brusque à 40-41° traduisent la gravité de l'infection ; rapidement, des signes d'in-

toxication nerveuse apparaissent, céphalées intenses, délire, accélération du pouls, nausées, vomissements, urines albumineuses et rares, diarrhée sanglante, teint subictérique témoignent, en même temps que d'une hémolyse intense, d'une insuffisance hépatique grave, d'une atteinte sérieuse du système nerveux autonome. L'examen du sang, par son absence de leucocytes et par la réduction énorme du taux de l'hémoglobine, prouve que l'organisme intoxiqué d'une façon massive est paralysé dans sa défense.

La durée d'évolution de ces infections est, en général, courte. Dans certains cas, septicémie, infection puerpérale, piqûre anatomique, septicémie péritonéale post-opératoire, la mort peut survenir en 36 ou 48 heures dans un tableau d'intoxication suraiguë avant que toute thérapeutique active ait eu le temps d'être efficace.

A la lumière de ce bref rappel histologique et clinique, nous pouvons donc admettre maintenant qu'il y a dans la maladie deux éléments :

— LA LESION, d'origne purement microbienne, et

— LA REACTION, résultat de la réponse organique à l'agression, par la mise en alerte du système neuro-végétatif.

Accélération du pouls, modification du rythme cardiaque de la tension artérielle, de la température centrale, diminution ou, au contraire, augmentation des sécrétions hormonales, variation des constantes du sang, taux du sucre, des albumines, des substances coagulantes, modifications de la numération et de la formule, traduisent les efforts faits par l'organisme pour apaiser et juguler les graves désordres qui compliquent les affections sévères infectieuses ou toxiques.

III. — THERAPEUTIQUE.

Dès lors, en face d'une infection suraiguë, la position du thérapeute sera nette. Il lui faudra, en supprimant la cause, supprimer l'effet, en tuant le germe, détruire la réaction.

Reste à savoir si la destruction du germe entraînera à coup sûr la disparition de la réponse. Les moyens thérapeutiques classiques, tels que sérothérapie, transfusions, immunotransfusion, médication de choc, abcès de fixation, sont maintenant heureusement supplantés par les médications chimiques (sulfamides) et la découverte des antibiotiques et de la fungothérapie, au premier rang desquels il faut placer la pénicilline, ont transformé les pronostics des infections qui, tout en restant fort graves, n'ont plus le tragique taux de mortalité d'autrefois.

Si, en 1945, Sir Alexander Flemming pouvait écrire : « Beaucoup de résultats remarquables ont suivi l'administration de pénicilline, jamais, auparavant, le médecin n'avait eu à sa disposition quelque chose qui eût un pouvoir aussi puissant contre le microbe infectant et d'un grand effet sur le malade. »

Il nous faut, dix ans après, effectuer un bilan statistique sur les possibilités et les limites exactes de la pénicilline en particulier, et des antibiotiques en général, pour savoir si notre première condition, « **tuer le germe** », peut être actuellement remplie.

CHAPITRE II

Efficacité des antibiotiques

1° SUR LE GERME.

Sans entrer dans le détail des milliers d'observations qui ont paru depuis, qu'il nous soit permis de transcrire ici les conclusions de Y. Carcassonne et A. Trifaud, qui ont été présentées au Congrès de Chirurgie de la Méditerranée Latine, le 29 avril 1955.

Avec eux, il nous est permis d'écrire que : si la survenue des antibiotiques dans l'arsenal thérapeutique a considérablement abaissé la mortalité des infections chirurgicales réputées autrefois mortelles, et diminué de la même façon la morbidité de certaines maladies désolantes par leur chronicité, elle a, d'autre part, et dix ans de recul ont permis de l'observer, présenté dans certains cas une véritable **inefficacité,** inefficacité dont deux causes principales doivent être distinguées :

Inefficacité essentielle due à une erreur dans le mode d'emploi, dans l'heure d'utilisation, dans le choix de l'antibiotique.

Inefficacité relative, résistance du germe vis-à-vis de l'antibiotique, que cette résistance soit naturelle ou acquise.

L'emploi des antibiotiques (pénicilline mise à part), présente aussi parfois un réel danger, surtout si la cure doit être prolongée pendant un temps assez long (Mollaret et Bastin) ; la streptomycine n'est-elle pas un véritable poison de l'appareil cocheéo-vestibulaire ?

Pourtant, il apparaît, en définitive, que les antibiotiques, sous réserve de leur efficacité, ont indiscutablement transformé les résultats statistiques dans le sens d'une amélioration et, le plus souvent, d'une guérison, en donnant au médecin une arme capable de supprimer la cause de l'infection.

2° SUR LA COMPOSANTE RATIONNELLE DE LA MALADIE.

Déjà, précédant la mycothérapie, l'emploi des sulfamides avait éveillé l'attention sur les perturbations symptomatiques des maladies infectieuses. A ce sujet, certaines constatations furent faites qui posaient déjà parfaitement le problème de **l'effet** des antibiotiques.

On remarque ainsi, que l'action des sulfamides, qui parut miraculeux dans la pneumonie, si elle faisait disparaître tous les phénomènes infectieux, ne modifiait en rien les signes d'auscultation, et que les phénomènes fluxionnaires locaux continuaient leur évolution jusqu'à leur résolution dans des délais normaux.

Cet exemple, suivi de bien d'autres au fur et à mesure du développement de l'antibiothérapie, nous a, par la dissociation donnée à la maladie, paru apporter une preuve de plus à la dualité de l'infection faite, nous l'avons dit plus haut, d'une agression microbienne et d'une réponse organique.

Les antibiotiques, leur efficacité étant admise, n'ont, en effet, de pouvoir que sur le germe ; leur influence sur la composante réactionnelle, ne peut, lorsqu'elle existe, qu'être secondaire, s'effectuant indirectement par l'intermédiaire de l'effet sur la composante bactérienne. Pourtant, les signes locaux et généraux de l'infection sont modifiés par l'antibiothérapie.

Ainsi sous l'angle des signes locaux, on note souvent une disparition ou une diminution de ces signes, relevant de causes directes, stérilisation du foyer faisant penser à la guérison, mais la suppression des signes inflammatoires ne coïncide pas toujours, il s'en faut de beaucoup, avec la disparition des lésions, cet aspect se rencontrant aussi bien dans les suppurations banales des parties molles que dans les suppurations profondes osseuses ou viscérales, par exemple dans les abcès du sein, dans les infections péritonéales, les abcès appendiculaires sous antibiotiques (Thèse Vignoli Marseille 1954). Il s'agit alors de formes **camouflées** dont l'explication est complexe surtout dans les cas où la disparition des signes s'accompagne d'une persistance des lésions infectieuses. L'atténuation de ces signes locaux correspond alors à une **claustration** lésionnelle favorisée par les antibiotiques.

De la même manière l'antibiothérapie provoque dans certains cas une persistance des foyers locaux en dehors de toute résistance microbienne amenant une dénaturation des phénomènes réactionnels de la vasomotricité et transformant une infection aiguë en infection torpide évoluant à bas brut.

Sous l'angle des phénomènes généraux, tels que fièvre, accélération du pouls, frissons, mobilisation leucocytaire, qui sont les témoins de la réaction neurovégétative à l'agression microbienne ; l'emploi d'une thérapeutique à visée purement microbienne a conduit à certaines modifications

relativement comparables à celles que nous avons décrites plus haut. Et si, la disparition de ces phénomènes, qui est en fait le but cherché, est obtenue, les antibiotiques n'ayant aucune action sur les toxines libérées par le germe, force est d'admettre que cette disparition s'obtient par un effet strictement bactérien, stérilisation du foyer infectieux, et guérison, claustration du foyer évoluant alors vers des formes spéciales dites « **infection décapitée** ». De plus, et c'est là un fait important, on a pu observer une **persistance** de tous ces phénomènes en l'absence même de toute résistance microbienne, tant que la stérilisation ou la claustration du foyer ne sont pas obtenues.

En conclusion, et pour reprendre l'idée directrice de notre chapitre, il n'est pas permis d'affirmer actuellement que l'action sur la cause de l'infection a forcément une influence sur ses effets.

CHAPITRE III

Limite d'éfficacité des antibiotiques

L'exposé que nous venons de faire des perturbations symptomatiques et lésionnelles entraînées par l'usage des antibiotiques dans les infections chirurgicales, va nous permettre maintenant d'envisager en dehors du problème des résistances les limites d'efficacité des antibiotiques, les raisons de leur insuffisance ou de leur échec et les moyens peut-être d'y pallier.

Si la prolongation de phénomènes généraux est de peu d'importance dans une infection de gravité moyenne, il n'en est pas de même lorsque l'intensité de l'agression toximicrobienne déclenche des réactions neuro-végétatives telles qu'elles constituent en elles-mêmes une menace de mort.

Aussi dans les états septicémiques suraigus, la mort s'inscrit dans les premières heures. Efficaces sur le germe les antibiotiques ne sauvent pas le malade, si leur efficacité n'est pas immédiate ; et c'est là, dans les cas les plus graves, une limite de leur possibilité. Pendant le laps de temps nécessaire pour que les antibiotiques jugulent la virulence microbienne, le malade meurt ; ce n'est qu'en gagnant du temps, c'est-à-dire en protégeant le système neuro-végétatif de son dérèglement mortel qu'on obtiendra le sursis nécessaire pour que les antibiotiques parviennent à leur seuil d'efficacité utile.

Dans un même ordre d'idée il est apparu aussi que la persistance des phénomènes généraux est quelquefois le fait d'une atteinte du système neuro-végétatif, et cela est particulièrement démonstratif chez les jeunes enfants possédant un système neuro-végétatif d'une susceptibilité extrême, et chez lesquels, perpétuels déséquilibrés vagotoniques, une infection banale en elle-même peut déclencher un syndrome malin, une toxicose mortelle.

Les causes de la mort échappent donc à l'action des antibiotiques, impuissants dans ses formes à juguler la maladie.

L'inefficacité des antibiotiques sur certaiens réactions mortelles des centres neuro-végétatifs, les déviations défavorables apportées à certaines réactions locales conduisent logiquement à penser que l'antibiothérapie, médication à visée bactérienne, doit être complétée par une thérapeutique avisée, neuro-végétative.

Cette double action répondant à la dualité de l'infection.

Thérapeutique complémentaire

La nécessité d'ajouter à une médication spécifiquement neuro-végétative à la mycothérapie, par l'emploi de substances ganglioplégiques, voir même dans les cas extrêmes l'hibernation artificielle apparait comme une solution séduisante au problème du traitement de l'infection et de sa dualité.

Cette méthode à double but, bactérien et neuro-végétatif, a été employée d'**instinct** dans les infections chirurgicales particulièrement graves chez lesquelles l'intensité des dérèglements neuro-végétatifs laissait prévoir, malgré l'emploi des antibiotiques, une issue fatale.

L'espoir que la mise en sommeil du système neuro-végétatif supprimerait la composante de la maladie la plus menaçante dans l'immédiat s'est vérifié suffisamment depuis pour justifier l'emploi de cette méthode.

Qu'il suffise, pour en juger, de prendre l'exemple de quelques malades soignés dans le service du Docteur COTTALORDA à la Conception, et dans celui du Professeur SALMON.

Observation n° 1 (Cottalorda et Bimar).

Enfant 8 ans, opéré d'urgence pour péritonite appendiculaire. Aucune amélioration dans les jours qui suivent malgré les antibiotiques. Au quatrième jour, phénomènes toxiques, température à 41°, pouls à 160, faciès plombé, délire, oligurie, occlusion totale, ventre de bois. Hibernation pendant six jours, amélioration progressive. La cyanose disparaît. Pouls bien frappé à 70-80, tension artérielle à 9/6. Au septième jour, reprise d'une diurèse correcte, évacuation d'un abcès résiduel. Guérison.

Observation n° 2 (Cottalorda et Bimar).

Femme de 23 ans. Thoracotomie de drainage pour pleurésie purulente, processus infectieux persistant et s'intensifiant. Au cinquième jour état très grave avec syndrome toxique : faciès terreux, cyanose des extrémités, température à 39°9, pouls à 120, oligurie, hallucinations, somnolence, délire. Hibernation maintenue pendant douze jours. Guérison.

Observation n° 3 (Cottalorda et Fleury).

Femme de 55 ans, hémicolectomie droite pour cancer, suites parfaites le premier jour, injection de 1 litre de protéolysat glucosé (dans lequel l'examen bactériologique ultérieur découvrira d'innombrables colonies de mégathériom subtilis). Le deuxième jour, en quelques heures : frissons subintrants, température à 41°9, collapsus cardio-vasculaire, pertes des réflexes cornéens et tendineux (malade sous antibiotiques). Hibernation : amélioration très rapide d'un état proche de la mort. Le soir température à 38°8,

pouls à 100, tension artérielle à 7. Conscience revenue. A quatre reprises la diminution de la neuroplégie coïncide avec une brutale aggravation de l'état de la malade, reprise de la diurèse au quatrième jour de l'hibernation, qui est progressivement suspendue. Guérison.

Observation n° 4 (Salmon, Trifaud et Bimar).

Garçon de 12 ans hospitalisé avec température à 41°, état comateux, ostéomyélite du tibia à forme septicémique antibiotiques à hautes doses, associés immédiatement, étant donné la gravité de l'état à l'hibernation. Celle-ci est maintenue pendant quatre jours. Guérison.

Observation n° 5 (Salmon, Trifaud et Bimar).

Garçon de 8 ans, hospitalisé à 13 heures. Température à 42°, coma complet, l'examen semble réveiller un douleur au niveau du fémur gauche. On porte le diagnostic de septicémie suraiguë à staphylocoques avec localisation fémorale, antibiotiques (pénicilline, streptomycine, auréomycine) à hautes doses. Hibernation. Le jour même à 18 heures, la température est à 36°, l'état général plus rassurant. Hibernation pendant sept jours. Guérison.

Observation n° 6 (Salmon, Trifaud et Bimar).

Garçon de 13 ans, opéré pour péritonite appendiculaire. L'état empire rapidement avec apparition d'un syndrome toxique avec hyperthermie et subictère, occlusion précoce. iléostomie, hibernation. L'enfant finit par mourir au vingt-huitième jour après une nouvelle intervention entre temps. L'irreversibilité des lésions péritonéales et intestinales (péritonite généralisée, fistules stercorales, occlusions récidivantes) ne permit pas à l'hibernation d'autres résultats qu'un sursis prolongé.

D'autres observations font état de l'utilisation salvatrice de l'hibernation dans des infections chirurgicales particulièrement graves. SENEQUE, THALEIMER, HEPP, à l'Académie de chirurgie le 6-5-53, font allusion à des péritonites très graves dont la situation fut transformée par l'hibernation. DE VERNEJOUL, utilisant cette méthode pour une péritonite généralisée, avec ictère et anurie, consécutive à la rupture d'un abcès du foie, assista à la résurrection de son malade qu'il put ainsi guérir.

Il y a donc dans les infections graves (l'étude de ces observations nous le montre) intérêt à ne pas utiliser les antibiotiques seuls, même à dose astronomique, mais à leur associer des substances neuroplegiques voir même, dans les cas extrêmes et indéniablement avec des succès spectaculaires, l'hibernation.

Pourtant, avant d'entreprendre la partie purement expérimentale de notre travail, il nous paraît indispensable de rappeler le plus brièvement possible, les faits d'observations ou d'expériences qui ont fait naître cette attitude thérapeutique qu'est l'hibernation artificielle.

CHAPITRE IV

Evolution des idées en matière de thérapeutique des agressions

C'est à H. LABORIT, qui est le promoteur de la méthode, que nous emprunterons l'essentiel de ce chapitre.

L'hibernation n'est pas née, en réalité, comme nous le disions plus haut, de façon strictement intuitive ; elle est une étape obligée d'une évolution scientifique, commencée par l'étude clinique des médiateurs chimiques de l'influx nerveux ; elle s'est poursuivie par celle des drogues lytiques, des ganglioplégiques, puis par l'inhibition des réflexes d'irritation de Reilly, l'anesthésie potentialisée et la stabilisation neuro-endocrinienne.

Or, sous l'angle de la physiologie, les réactions neuro-endocriniennes aux agressions, constituent ce que l'on a coutume d'appeler « nos moyens de défense ».

Claude BERNARD écrivait déjà en 1878 :

« Tous les processus vitaux n'ont qu'un but : le maintien de la constance des conditions de vie dans notre milieu intérieur, élément essentiel de notre vie libre et indépendante. »

C'est ce que CANNON appellera plus tard « homéostasie. »

Or un organisme évolué comme celui de l'homme ou des mammifères, réagit au milieu qui l'entoure et recherche perpétuellement un équilibre lui permettant « le maintien de la constance des conditions de vie dans son milieu intérieur ». Cette recherche l'amène à osciller autour de cet équilibre physiologique jamais atteint de façon stable et toujours dépassé dans un sens ou dans l'autre.

A l'état de santé, à l'état dit physiologique, ce mouvement physio-biologique oscillant se fait dans des limites que LABORIT, reprenant le mot de CANNON, a qualifié de « limites homéostasiques ».

L'amplitude de ces réactions oscillantes est réglée pour certaines valeurs du milieu extérieur, ne variant elle-même que dans des limites assez restreintes.

Il remarque de plus que le maintien oscillant de notre

homéostasie nous libère en partie des exigences du milieu extérieur, mais nous enferme par contre dans des limites réactionnelles étroites au delà desquelles l'état pathologique et la mort surviennent.

Une agression sur un organisme sain déclenche une série de réactions sur le pouls, la température centrale, les constantes du sang, les différentes valeurs biologiques (ions minéraux, activité diastasique, etc...). Ces réactions de défense ont pour but de sauvegarder la constance du milieu intérieur en le ramenant à son état physiologique antérieur, le rendant ainsi indépendant du milieu ambiant. Si l'organisme est sain, ces réactions s'amortiront vite, leur amplitude restera minime, compatible avec la vie du sujet ; c'est ce que LABORIT a appelé la « réaction oscillante post agressive (R.O.P.A.) harmonieuse. »

Mais si l'agression est sévère et l'organisme affaibli (infecté par exemple) l'harmonie de la réaction oscillante est rompue et l'importance et la violence des réactions accroissent le déséquilibre, allant en fait à l'encontre du résultat cherché.

Les phénomènes de défense dépasseront leur but, et par leur intensité, ils épuiseront le potentiel de l'organisme qui sacrifiera ainsi ses dernières réserves énergétiques.

Ainsi, puisque dans cette lutte décevante, l'organisme risque d'épuiser ses ultimes ressources, ne vaut-il pas mieux, au lieu de l'aider à maintenir dangereusement son autonomie, l'assujettir aux exigences du milieu extérieur, le rendre insensible à l'agression en le mettant, grâce à l'action combinée des médications inhibitrices du système nerveux autonome et du froid, dans un état de vie ralentie rappelant celui des animaux hibernants, lui permettant, comme ceux-ci, de subir sans dommage des agressions qui auraient toute chance autrement d'être mortelles.

Telle est l'hypothèse qui a conduit à la découverte de cette méthode. L'hibernation artificielle n'est pas sans évoquer l'hibernation naturelle telle que l'on a pu l'observer chez le loir ,la marmotte ou le spermophile, elle ne saurait certe lui être entièrement assimilée, mais elle s'en rapproche néanmoins. Ellee marque somme toute une étape dans la recherche entreprise sur l'inhibition contrôlée et la déconnection du système nerveux végétatif dont elle représente, à n'en point douter, le mode le plus achevé.

Nous venons d'exposer dans la première partie de notre travail, que :

— L'antibiothérapie employée seule est impuissante dans certains cas à arrêter l'évolution d'une infection grave à cause de la dualité même de la maladie.

— Les antibiotiques visant le germe délaissent la réaction organique parfois plus dangereuse sinon mortelle, alors qu'en gagnant du temps, et l'hibernation le permet, l'organisme aurait pu « tenir » et amortir le choc, laissant les antibiotiques agir et stériliser le germe, amenant le malade vers une véritable résurrection.

Il nous restait à apporter une confirmation expérimentale à ces bases théoriques.

Certes, nous savons très bien qu'il ne faut absolument pas conclure de l'animal à l'homme.

Pourtant, si l'on voyait l'animal en expérience réagir de façon différente à l'infection seule, à l'infection combattue isolément par les antibiotiques ou par l'hibernation, et enfin à l'infection combattue à la fois par les antibiotiques et par l'hibernation, et si l'on constatait que la plus grande survie et le minimum de lésions accompagnaient le dernier type expérimental, nous pourrions en tirer la preuve que l'hibernation, méthode visant la composante neuro-végétative de l'infection, peut-être considérée comme un complément parfois très utile, pour ne pas dire indispensable de l'antibiothérapie.

DEUXIEME PARTIE

Etude expérimentale de l'hibernation associée aux antibiotiques dans les infertions aigues chirurgicales

CHAPITRE PREMIER

Base et but de l'expérimentation

L'intérêt de ce travail repose sur un postulat très simple que nous avons déjà souvent énoncé. L'infection est réalisée par la conjonction d'un facteur microbien et d'un facteur organique (réaction du sujet).

Le procédé classique de lutte de l'organisme consiste à cerner le germe par une barrière de défenses naturelles. L'infection est dite alors limitée. Or, les antibiotiques agissant essentiellement sur la virulence des germes, c'est-à-dire ne l'oublions pas, sur leur pouvoir de reproduction, ne peuvent être efficaces qu'à condition d'être mis en contact avec ceux-ci.

Il y a donc une sorte d'opposition de principe entre ces deux moyens de lutte : l'antibiotique ne peut agir que s'il est au contact du germe et l'organisme s'emploie à réaliser l'isolement, la claustration de ce même germe.

De cet antagonisme résulte deux conséquences :

1° L'antibiotique agissant sur le germe et non pas sur les réactions de défense, laisse subsister celles-ci. Ceci nous explique les modifications observées dans la clinique et dans l'évolution de certaines affections.

2° On peut se demander dans quelle mesure les réactions de défense sont salutaires puisqu'elles mettent le germe hors de portée de l'antibiotique.

Du choix d'un type d'expérience.

La première solution possible était de réaliser une infection aiguë généralisée sur l'animal et d'étudier son comportement sous hibernation seule et sous hibernation associée aux antibiotiques.

Le schéma expérimental en apparence très simple se heurte, en pratique, à deux sortes de difficultés :

— Du point de vue matériel : le seul test utilisable étant la durée de survie des animaux, nous risquions d'avoir à prolonger des expériences pendant très longtemps. Les difficultés pratiques dans la réalisation d'une hibernation de longue durée (dix jours sur l'animal) nous on fait reculer (une hibernation de 48 heures est déjà difficile à réaliser, nous en reparlerons plus loin).

— Du point de vue théorique enfin, en admettant que la survie des animaux soit de courte durée, nous n'aurions eu pour juger de l'efficacité de la méthode, que des signes indirects de diminution des réactions de défense (réactions thermiques, numération et formule, rythme respiratoire). Les lésions anatomo-pathologiques qui signent la réaction de défense de l'organisme n'ayant pas le temps d'apparaître.

Dans l'état actuel de nos possibilités, nous ne pouvions que comparer les lésions anatomo-pathologiques au contact d'un foyer microbien. Celles-ci objectivent la réaction de défense : elles sont bien connues (thromboses vasculaires, afflux lympho-plasmocytaire, diapedèse, œdème, sclérose) et il semblait possible à priori, de comparer leur intensité sur des séries d'animaux infectés et traités par des antibiotiques ou par des antibiotiques associés à l'hibernation.

CHAPITRE II

Du choix d'une technique expérimentale

Il fallait tout d'abord choisir un animal d'expérience. Le rat étant trop petit pour être perfusé et les sacrifices nombreux d'animaux (plus de cent) nécessaires à ce travail ne nous permettant pas d'utiliser le chien, notre choix s'est finalement porté sur le lapin.

Quant au germe utilisé, ce fut le staphylocoque doré souche n° 590-650 qui nous fut fourni par le laboratoire RANQUE sous la forme de suspension dans le sérum physiologique (3 milliards de germes au mm3). Ce staphylocoque pathogène présentait, face aux antibiotiques, le comportement suivant :

— Pénicilline : résistant
— Streptomycine : résistant
— Auréomycine : sensibilité limite
— Auréomycine : sensibilité limitée
— Chloromycétine : résistant
— Terramycine : résistant

Il était tout naturel que l'antibiotique utilisé soit l'auréomycine. Nous avons utilisé celle-ci, associée à la pénicilline aux doses de 100 mg. d'auréomycine plus 1 million de pénicilline diluée dans 10 cc. de sérum physiologique : 3 cc. I.M. toutes les trois heures.

Quant à la technique d'hibernation, elle fut réalisée après quelques tâtonnements par perfusion I.V. avec découverte de la veine fémorale à la racine de la patte gauche. Le liquide perfusé fut du sérum physiologique.

Pour les drogues lytiques nous avons utilisé le mélange suivant :

50 mg. largactil
50 mg. phénergan
100 mg. dolosal

dilué au 1/10e

c'est-à-dire 1 cc. de cette solution plus 9 cc. de sérum physiologique, et nous avons injecté toutes les heures environ 1 cc. de ce mélange, soit 0 mg. 5 de largactil, 0 mg. 5 de phénergan, 1 mg. de dolosal.

L'hormone somato-trophique hypophysaire fut également injectée par voie intra-veineuse à la dose de 50 mg. mélangée à 250 cc. de liquide de perfusion.

Ces doses standarisées sont justifiées par le fait que tous nos animaux pesaient environ 1 kg. 500.

L'expérience nous a prouvé qu'il n'était pas nécessaire de glacer les animaux pour avoir une chute thermique importante. Enfin, le rythme respiratoire, la courbe thermique, furent notés, et dans la plupart des cas, enregistrement électro-cardiographique, formule et numération purent être pratiqués.

Si la technique d'hibernation a été facile à codifier, il n'en ait pas été de même de la technique d'inoculation des animaux. Ceci nous amène à décrire des modalités expérimentales.

CHAPITRE III

Modalités expérimentales

Première série expérimentale (15 animaux)

Dans cette première série, nous avons tenté de réaliser une péritonite diffuse par contact, en versant tout d'abord 2 cc de culture de staphylocoque dans la cavité péritonéale ouverte par laparotomie, puis par badigeonnage des viscères avec un pinceau imbibé de notre solution. Il fallait, pour cela, pouvoir endormir les animaux, ce qui fut réalisé non sans difficulté par des injections de nesdonal intra-péritonéal. Pour chaque expérience, nous utilisions trois animaux :

— **Le premier animal I** (inoculé) recevait 2 cc de culture dans le péritoine.

— **Le deuxième animal IH** (inoculé hiberné) subissait le même traitement, mais était ensuite hiberné selon la technique que nous avons décrite plus haut.

— **Le troisième animal T** (témoin) était seulement laparotomisé. Il servait de test pour comparer les lésions histologiques et élimner les causes d'erreur dues à l'intervention.

Cette première série d'expériences ne nous a pas donné entière satisfaction, car les lésions étaient trop discrètes pour pouvoir être correctement interprétées, et ceci pour deux raisons :

— D'abord, parce que la séreuse péritonéale, lorsqu'elle est refermée, se défend très bien contre l'infection.

— Ensuite, parce que nos expériences étaient trop courtes (10 heures en moyenne) pour que des lésions manifestes macroscopiquement appréciables aient le temps de se constituer.

Deuxième série d'expériences (30 animaux)

Dans ce deuxième groupe d'expériences, nous avons voulu réaliser les abcès viscéraux par injection directe de la suspension de staphylocoque dans le foie, la rate et le rein gauche.

D'autre part, nous avons injecté à certains animaux en expérience des antibiotiques .Chaque expérience portait sur

cinq lapins. Tous étaient endormis et laparotomisés. Quatre d'entre eux recevaient des injections identiques de staphylocoque dans le rein gauche, la rate et dans le lobe gauche du foie. Les laparotomies étaient refermées et nos cinq animaux étaient ensuite observés.

Pour faciliter nos observations, nous avons adopté et gardé jusqu'à la fin la nomenclature suivante :

— Animal n° 1 (test) TI : simple laparotomie destinée au contrôle histologique.

— Animal n° 2 (inoculé) I : laparotomie, inoculation foie, rate et rein gauche.

— Animal n° 3 (inoculé + antibiotiques) IA : animal traité par pénicilline auréomycine IM.

— Animal n° 4 (inoculé + hiberné) IH : animal traité par l'hibernation.

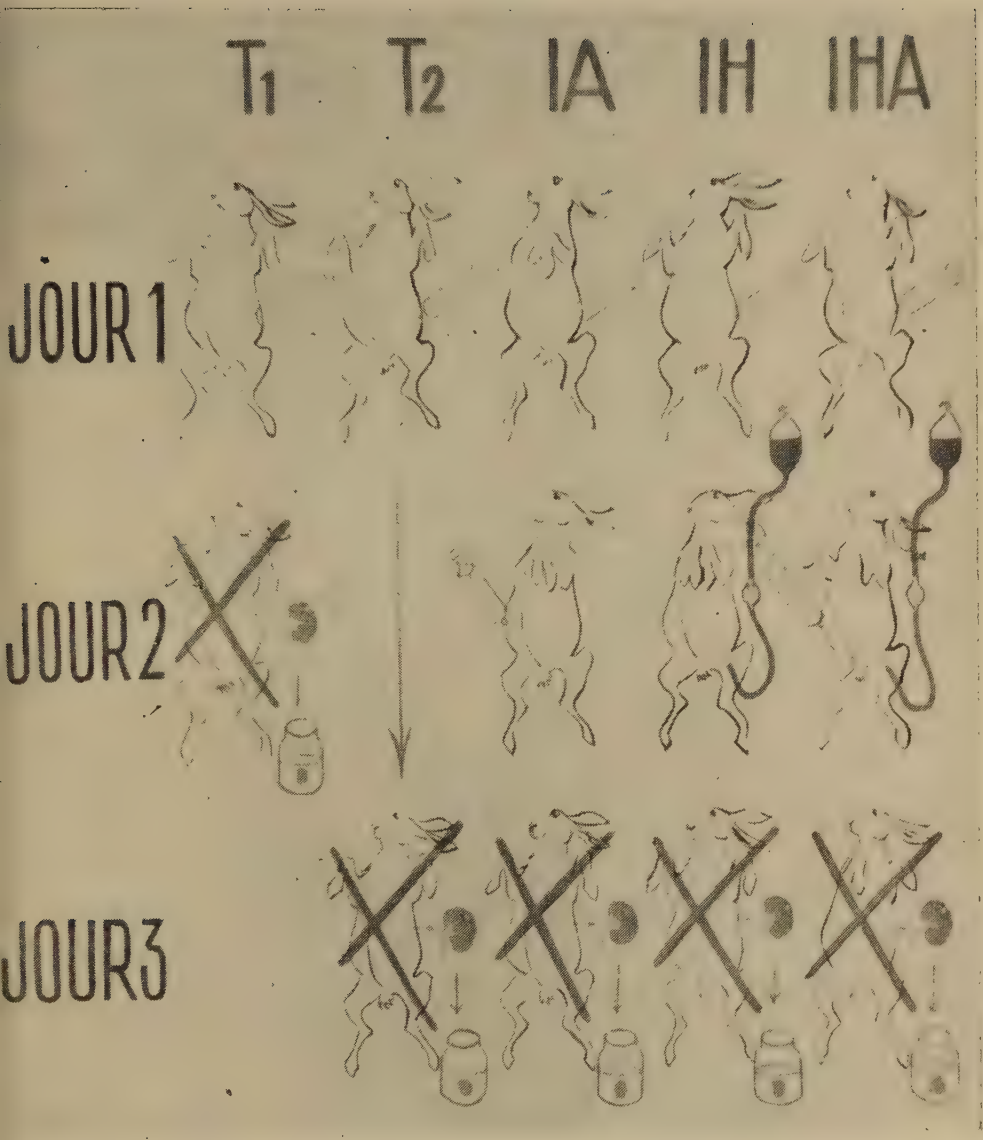
— Animal n° 5 (inoculé + hiberné + antibiotiques) IHA : inoculé comme les numéros 2, 3, 4, traité par l'association antibiotiques-hibernation.

Ce protocole expérimental était déjà beaucoup plus précis que le précédent, néanmoins il présentait des inconvénients. Tout d'abord, la laparotomie obligatoire sous anesthésie était un facteur aggravant et donc une cause d'erreur. Enfin, la durée de nos expériences était encore trop courte pour pouvoir saisir les lésions à leurs divers stades macroscopiques. Néanmoins, ce procédé nous a permis de constater que les lésions rénales étaient de beaucoup les plus intéressantes et les plus constantes, car l'infection dans le foie ou la rate se comportait bien souvent comme une injection I.V. avec toutes les causes d'erreur (mort par septicémie) que nous désirions éviter.

Troisième série d'expériences (55 animaux)

Nous avons pu constater, et ce fut là un progrès décisif, qu'il était possible d'inoculer le rein gauche directement par voie transpariétale, sans avoir à ouvrir le ventre de l'animal. Le rein gauche du lapin est, en effet, très mobile, il est facile de l'amener sous la paroi abdominale du flanc gauche et, en l'immobilisant entre le pouce et l'index, de l'inoculer à la seringue sans difficulté et à coup sûr. Cette manœuvre comparable à une ponction biopsique, nous permettait de nous passer de la laparotomie, donc de l'anesthésie.

Nous avons essayé de prolonger la durée des expériences en inoculant les animaux un jour avant le début de l'hibernation et des traitements antibiotiques. Il y avait néanmoins une objection théorique que l'on pouvait soulever ; comment


T1
T2
IA
IH
IHA
JOUR 1
JOUR 2
JOUR 3

pouvoir apprécier l'évolution des lésions avec ou sans hibernation sur des animaux qui, depuis 24 heures, présentaient une infection locale à staphylocoque. Nous avons tranché la question en sacrifiant systématiquement un des animaux inoculés, avant le début des hibernations. Cet animal, appelé test n° 1 (TI) permet, en quelque sorte, d'apprécier à quel stade en sont les lésions avant toute thérapeutique.

Voici donc le schéma expérimental : il est représenté dans le tableau ci-contre :

— Jour J1 : inoculation par voie transpariétale des cinq animaux (- cc de staphylocoque poussé lentement dans le rein gauche).

— Jour J2 : sacrifice d'un de ces animaux (T1) en début d'expérience. Autopsie. Prélèvements. Sur les quatre animaux inoculés restant, le premier reçoit des antibiotiques (IA), le deuxième est simplemen thiberné (IH), le troisème est hiberné et reçoit en plus un traitement par les antibiotiques (IHA), le quatrième servira de test en fin d'expérience et sera sacrifié le lendemain en même temps que ses congénères. Soit 48 heures après le début de l'inoculation.

— Jour J3 : sacrifice de tous les animaux. Autopsie. Prélèvements.

CHAPITRE IV

Description de l'expérience type

(troisième série)

Le jour J1, vers 10 heures du matin, les cinq animaux sont inoculés, 1 cc de solution de staphylocoque est injecté dans le rein gauche, on se sert d'une aiguille I.M. On observe quelques instants après l'injection, une hématurie. Les animaux sont placés dans leur cage pendant 24 heures. Ils sont nourris normalement.

Le jour J2, vers 10 heures du matin (24 heures après le début de l'expérience), le lapin témoin T1 est sacrifié après avoir été anesthésié par 5 cc de nesdonal intra-péritonéal. L'autopsie est pratiquée immédiatement, les reins droit et gauche sont pesés sur une balance de précision, puis le rein gauche est débité en tranches fines et les zones suspectes sont prélevées et placées dans du liquide fixateur pour être envoyées à l'anatomo-pathologiste.

Le lapin T2 est replacé dans sa cage, les animaux restants sont alors attachés sur le dos sur des tables spéciales : ils deviendront IA, IH, IHA. Les températures rectales initiales sont alors notées ainsi que le rythme respiratoire, puis la découverte de la veine fémorale gauche est effectuée sous anesthésie locale chez les animaux qui seront hibernés. Un trocart de 50-10 est placé dans la veine et la perfusion de sérum physiologique commencée au rythme d'une goutte toutes les minutes environ.

L'hibernation est alors entreprise. 1 cc du mélange de M1 au 1/10 est poussé lentement dans la veine de demi-heure en demi-heure au début, puis toutes les heures ensuite, si les animaux sont trop agités, du phénergan, du dolosal et même du nesdonal sont injectés par petites doses en IM jusqu'au rétablissement du calme.

La somathormone est mélangée au liquide de perfusion à la dose de 50 mg pour 250 cc de sérum. Les thermomètres rectaux (thermomètre à alcool) sont placés à demeure avec du leucoplast, les températures sont notées d'heure en heure sur papier millimetré, ainsi que le rythme respiratoire.

Le lapin IA est attaché simplement sur le dos, thermomètre à demeure. Le traitement par les antibiotiques est commencé. 100 mg d'auréomycine mélangés à 1 million de pénicilline plus 7 cc de sérum, sont injectés par voie

intra-musculaire toutes les trois heures, à doses de 3 cc. Le même traitement est effectué au lapin IHA qui est hiberné soumis aux antibiotiques. La température des animaux « décroche » dans les premières heures de l'expérience, le rythme respiratoire se ralenti, le glaçage des animaux n'a pas été nécessaire (les expériences ont eu lieu pendant l'hiver 1954-1955. Les injections de M1 et d'antibiotiques sont continuées pendant toute la journée et toute la nuit. Les courbes de température nous ont permis de contrôler l'hibernation et de réchauffer (ouverture des radiateurs) ou de réfrigérer (ouverture des fenêtres) nos animaux à la demande. Nous nous sommes tenus aux alentours de 24-25°, alors que, sans « rectification », la température descend vite au-dessous de 18°.

Si, par accident (nous en reparlerons plus loin) ou à cause de l'infection, un animal venait à succomber, l'autopsie était pratiquée aussitôt et les prélèvements faits.

Le jour J3, l'expérience est poursuivie jusque vers 10 heures (48e heure) : tous les animaux sont sacrifiés, y compris TII. Autopsie ; constatations macroscopiques ; pesée des reins ; prélèvements ; rédaction du protocole de l'expérience qui a été suivie heure par heure, incident par incident ; tracé des courbes de température et de rythme respiratoire ; fin de l'expérience.

LES CAUSES D'ECHEC

Les principales causes d'échec que nous avons observées et qui ont causé la mort des animaux sont :

— la surcharge liquidienne,
— les décès après injection I.V.,
— les perforations digestives.

La surcharge liquidienne. — Elle est très difficile à éviter. Il faut, en effet, entretenir une perfusion pendant 24 heures sur l'animal. Le tout petit calibre des vaisseaux explique avec quelle facilité les coagulations se produisent, si le rythme de la perfusion n'est pas assez rapide. Il est donc arrivé, surtout au début de nos expériences, que certains lapins reçoivent, en 24 heures, 500 cc et même 750 cc de sérum salé, dose évidemment trop forte (1/3 de leur poids), qui se traduisait par la présence d'une ascite abondante, les animaux mourant « noyés » par un excès de liquide.

Expérience n° 14 ; 27 janvier 1955. — Animal IH` — 0 h. 45 : mort de l'animal ; autopsie.

A l'ouverture du péritoine, liquide clair, jaunâtre ; la vessie apparaît énorme, remontant jusque sous le diaphragme, refoulant l'intestin ; les vaisseaux du mésentère sont

turgescents ; le poumon est noyé ; le rein gauche volumineux est rouge, entouré d'un magma blanchâtre ; le rein droit est normal : animal mort noyé (perfusion 550 + 250).

Les décès après injection I.V. — Ils nous ont longtemps intrigués. Ils se produisent (3 cas) à la fin d'une injection de MI ou de STH poussée directement dans la veine. Quel que soit le produit utilisé, le tableau de la mort est toujours le même : convulsions, crises tétaniformes, apnée. Or, ces signes précédant la mort sont tout à fait différents de ceux que nous avons observés lorsque, procédant par doses croissantes, nous avions mesuré la tolérance des drogues sur l'animal (essais qui furent poussés jusqu'aux doses léthales).

Il semblait donc judicieux d'attribuer ces cas de mort à de brusques embolies : probablement dues à la migration d'un caillot veineux, car elles furent toujours déclenchées par une injection poussée directement dans la veine et non par la perfusion.

Expérience n° 19 : 9 mars 1955. — Animal IHA — 5 heures du matin. Après injection de 1 cc. de MI poussé directement dans le trocart, l'animal présente un hoquet suivi d'apnée, puis de convulsions, mouvements spasmodiques du train postérieur, opistotonos se terminant par une mort apparente. Injection de coramine I.M., respiration artificielle, mort de l'animal, autopsie : pas de cause décelable de la mort, autré qu'une embolie possible.

Les perforations digestives. — Elles sont de deux types : il arrive rarement (premier cas) que l'aiguille qui inocule le rein gauche dérape au cours d'un brusque mouvement de l'animal et vienne empaler l'estomac ou le grêle. Par contre, nous avons observé trois cas de perforations sigmoïdiennes dues aux thermomètres rectaux et suivies de mort. A priori, ces faits paraissent relever de grossières fautes de technique ; en réalité, il faut se souvenir que l'on utilise des thermomètres à alcool, seuls capables de donner des températures inférieures à 30° et qui sont, une fois mis en place, fixés pour éviter leur expulsion spontanée. Or, si les animaux bougent (ce qui est possible dans la troisième série d'expérience, animaux non endormis), ils peuvent s'empaler sur le thermomètre avec une grande facilité.

Expérience n° 17 : 18 février 1955. — Animal IHA. — 8 h. 30. Mort de l'animal. A l'autopsie, on découvre une perforation intestinale basse intéressant le rectum et début du sigmoïde, due au réservoir du thermomètre qui est remonté

sur 5 cms environ, matières dans le péritoine, caillots noirâtres, déchirement des mésos, lésions des vaisseaux.

Malgré ces inconvénients, cette technique nous a permis des constatations précises en ce qui concerne les phénomènes généraux de l'infection (courbe de température, survie relative, fièvre) et les phénomènes locaux (étude macroscopique et mibroscopique des lésions rénales).

CHAPITRE V

Protocoles expérimentaux

Expérience n° 1.

15 oct. 1954. — 3 lapins de 1 kg. 500, numérotés 1, 2, 3 (durée 6 h.).

Anesthésie nesdonal I.P.

Intervention : laparotomie suivie de l'inoculation du péritoine par 1 cc. de culture versé dans la plaie. Fermeture.

Hibernation : n°s 2 et 3. N° 1 test sacrifié 6 heures après. N° 2 mort 5 heures après le début de l'expérience. N° 3 mort dès le début par injection I.V. de M1.

Histologie : N° 2. Le péritoine pariètale est le siège d'une réaction leucocytaire en nappe, se poursuivant dans les plans profonds.

Expérience n° 2.

23 oct. 1954. — 3 lapins de 1 kg. 500, numérotés 1, 2, 3 (durée 6 h.).

Anesthésie nesdonal I.P.

Intervention : laparotomie, même technique que l'expérience n° 1. N° 1 test laparotomisé non inoculé. N° 2 test laparotomisé, inoculé, non hiberné. N° 3 laparotomisé, inoculé, hiberné.

Autopsie : animaux 2 et 3, signes de péritonite, congestion des viscères piquetés hémorragiques.

Histologie. — Résumé : N° 2, image de congestion et de leucocytose hépato-spénique dépôt leucocytaire dans le mésentère, foie hyperplasique (éléments kupferiens).

N°° 3, dépôt visible à la surface du foie, de la rate, du pancréas, répondant à un réseau cellulaire dense formé de nombreux polynucléaires foie polynucléose endo-vasculaire, intestin leucocytose en nappe.

Conclusion. — Lésions morphologiquement identiques chez les deux animaux en expérience mais à des degrés moindres sans hibernation.

Expérience n° 3.

29 octobre 1954. — 3 lapins (durée 9 h.).

Anesthésie nesdonal I.P.

Intervention : laparotomie suivie de badigeonnage du péritoine par staphylocoque. Fermeture. N° 1 (test) est tué net par injection I.V. de 4 cc. de M1 (essais de doses léthales). N° 2 est glacé sans hibernation. N° 3 hiberné normalement.

Autopsie : N° 2 pas de liquide dans le péritoine. N° 3 liquide abondant dans le péritoine.

Histologie : N° 2 réaction leucocytaire discrète. N° 3 lésions inflammatoires à topographie essentiellement péri-splénique. Amas microbien massif reposant sur la capsule.

Conclusion. — La technique d'hibernation va s'améliorant.

Expérience n° 4.

5 novembre 1954. — 3 lapins (durée 10 h.).

Anesthésie nesdonal I.P.

Intervention : laparotomie suivie d'infection du foie, de la rate et du péritoine par légère scarification de ces viscères.

Hibernation : procédé habituel.

Autopsie :

N° 1, mort dès le début de l'expérience (embolie).

N° 2, inoculé non hiberné, liquide séro-hématique dans le péritoine.

N° 3, inoculé hiberné, liquide séro-hématique dans le péritoine, le foie présente un aspect particulier, rouge congestif, saignant abondamment, piqueté hémorragique.

Histologie :

N° 1, péritoine, congestion capillaire sans leucostase, rate, dépôts fibrino-leucocytaires.

N° 2, dépôts fibrino-leucocytaires assez discrets sur l'un des plans de coupe, foie, intestin, péritoine indemnes.

Expérience n° 5.

12 novembre 1954. — 3 lapins (durée 8 h.).

Anesthésie ennoctal associé au Nesdonal.

Intervention : laparotomie habituelle, infection du péritoine, foie, rate.

Hibernation : méthode habituelle sur animal anesthésié. Glaçage deux heures au début.

Autopsie :

N° 2, infecté non hiberné, liquide dans le péritoine, piqueté hémorragique sur le grêle et le gros.

N° 3, infecté hiberné, pas de lésions décelables microscopiquement.

Histologie :

N° 2, intestin, lésions discrètes du mésentère leucocytose minime dans les mailles adipeuses, sans image de leucostase, foie, rate, péritoine normaux.

N° 3 (hiberné), aucune inflammation appréciable sur les différents prélèvements, rate, foie, pancréas, péritoine pariétal, intestin.

Conclusion. — Technique d'hibernation au point, anesthésie au nesdonal, 1 cc. = 5 cg. Dans une deuxième série on se contentera d'infecter directement les viscères.

Deuxième série d'expériences (30 animaux)

Expérience n° 6.

19 novembre 1954. — 5 lapins (durée 8 h.).

A partir de cette expérience deux lapins supplémentaires sont ajoutés. La technique expérimentale s'affirme. Nous avons alors :

N° 1 : T1 (témoin) inoculé, sacrifié au début.

N° 2 : IA inoculé, traité par les antibiotiques.

N° 3 : IH inoculé hiberné.

N° 5 : IHA inoculé hiberné antibiotiques.

N° 5 : T2 (témoin) sacrifié en fin d'expérience.

Anesthésie Nesdonal I.P.

Intervention : laparotomie suivie d'infection à la seringue du péritoine et des viscères par stpahylocoques.

Hibernation (IH et IA) : procédé habituel.

Autopsie :

IH : lésions péritonéales assez nettes.

IA : lésions péritonéales nettes.

IHA : lésions péritonéales nettes.

T2 : lésions péritonéales nettes.

Histologie :

IH : aucune lésion d'ordre inflammatoire.

IA : lésions inflammatoires limitées à certains points du plan adipeux péri-spénique.

IHA : aucune lésion inflammatoire.

Expérience n° 7.

25 novembre 1955. — 5 lapins (durée 8 h.).

Anesthésie, intervention, hibernation : procédés habituels.

Autopsie :

T1 : normal.

IHA : lésions discrètes.

IH : lésions discrètes.

IA : lésions équivalentes à IHA, mais liquide dans le péritoine.

T2 : lésions nettes sur le péritoine.

Histologie :

IH, IA, IHA, T1 : résultats négatifs.

T2 : abcès du foie.

Expérience n° 8.

2 décembre 1954. — 5 lapins (durée 8 h.).

Anesthésie, intervention, hibernation : procédés habituels.

Deux lapins morts au début de l'expérience.

Autopsie :

IA : lésion d'inflammation.

IHA : piqueté hemmoragique du foie.

Histologie :

IA : inflammation discrète à topographie péri-splénique.

IHA : hématome du foie.

Expérience n° 9.

9 décembre 1954. — 5 lapins (durée 8 h.).

C'est à partir de cette expérience que la technique a été modifiée. Injection de 1/10e de cc. de culture en trois points précis : rein droit, rate et lobule hépatique sous vésiculaire.

Anesthésie Nesdonal.

Intervention : laparotomie, infection du foie, rate, rein droit.

Autopsie : on trouve chez tous les animaux des cavités nécrotiques sur les viscères inoculés.

Histologie :

T2 : petit hématome du bassinet.

IH : hématome important du foie, ébauche d'infection au niveau de l'un d'eux.

IA : rein hématome pur, foie hématome, rate hématome.

IHA : foie, nécrose surinfection au niveau d'un hématome.

Expérience n° 10.

16 décembre 1954. — 5 lapins

Anesthésie, intervention, hibernation : procédés habituels.

Autopsie : lésions à type d'hématome chez tous les animaux, les lésions sur le rein sont les plus visibles.

Histologie :

T2 : hématome récent rate, rein et foie.

IA : hématome infecté péri-splénique, foyer abcédé au rein.

IH : hématome pur au niveau du rein.

IHA : hématome au niveau de la rate.

Conclusion. — On commence à obtenir des lésions intéressantes.

Expérience n° 11.

23 décembre 1954. — 5 lapins.

Anesthésie habituelle.

Intervention : inoculation de 1 cc. de culture lobe gauche du foie, rein gauche, rate.

Les animaux sont morts dans la nuit avant le début du traitement.

Autopsie (pratiquée le matin) : lésions importantes visibles au niveau des organes inoculés. Les prélèvement ne sont pas pratiqués.

Les animaux sont morts surinfectés par des doses trop fortes de staphylocoques.

Expérience n° 12.

12 janvier 1955. — 5 lapins (durée 32 h.).

Anesthésie nesdonal IP.

Intervention : laparotomie ; inoculation rate, foie, rein droit.

Hibernation : procédé habituel.

Autopsie :

T1 : mort, foie nécrosé.
T2 : mort, foie tissus dilacérés, rate normale.
IH : mort par embolie au cours de la mise en route de l'hibernation.
IA : sacrifié en fin d'expérience.
IHA : sacrifié en fin d'expérience.

Histologie :

T1 : foie, hématome en voie d'infection.
T2 : hématome abcédé du foie et du rein.
IA : foie, plages hématiques en voie d'infection.
IH : hématome avec infection minime.
IHA : pas de résultat histologique.

Troisième série d'expériences (55 animaux)

A partir de cette expérience (n° 13) l'inoculation du rein gauche est faite par voie transcutanée.

Expérience n° 13.

19 janvier 1955. — 5 lapins (durée 48 h.).

Anesthésie : supprimée.

Intervention : injection de 1 cc. de culture dans le rein gauche par voie transcutanée.

Autopsie :

T1 : sacrifié jour J2, rein gauche plus gros que rein droit, foyer nécrotique.
T2 : sacrifié jour J3, présence de pus dans le rein gauche.
IA : sacrifié jour J3, rein gauche pus dans le bassinet, hématome caractéristique.
LH : sacrifié jour J3, rein gauche pus dans les calices.
IHA : sacrifié J3, *rein gauche aspect normal à la coupe. Pas de pus.*

Histologie :

T1 : foyers abcèdés, plages de nécrose en aires, avec réactions leucocytaire et désintégration des tubes.
T2 : pus dans le bassinet.
IA : petits abcès isolés du parenchyme.
IH : foyers suppuratifs.
IHA : aire nécrotique, petits abcès.

Expérience n° 14.

27 janvier 1955. — 5 lapins (durée 48 h.).

Intervention : inoculation rein gauche transcutanée 1 cc. de culture.

Autopsie :

T1 : sacrifié J2, rein gauche présence d'abcès, pèse 2 g. 50 de plus que le rein droit.
T2 : mort dans la nuit de J2.
R.G. plaque de suppuration présence d'un abcès typique de la grosseur d'un petit pois. A la coupe, abcès dans le parenchyme. R.G. pèse 1 g. 50 de plus que R.D.

IH : mort noyé R.G. abcès de la grosseur d'une tête d'épingle en verre, pèse 1 g. 50 de plus que R.D.
IHA : sacrifié J3, abcès, R.G. 3 g. 50 de plus que R.D.
IA : sacrifié J3, R.G. foyer nécrotique, pas de pus, 1 g. de plus que R.D.
Histologie :
T1 : abcès parenchymateux, territoire nécrosé.
T2 : multiples foyers de nécrose, pullulation microbienne, abcès intra-parenchymateux.
IA : lésions limitées à un petit foyer inflammatoire.
IH : mutliples foyers nécrotiques abcès+++
IHA : pullulation microbienne abcès+++

Expérience n° 15.

2 février 1955. — 5 lapins (48 heures).
Technique habituelle.
Autopsie :
T1 : sacrifié J2, R. G. micro-abcès diffus + 1 g. 50 que R. D.
T2 : sacrifié J3, abcès diffus de R. G. péri-néphrite + 3 g. 20.
IA : sacrifié J3, R. G. un abcès+2 g. 40.
IH : mort J2 abcès miliaire sous capsulaire du R. G. (+ 2 g. 50).
IHA : sacrifié J3, R. G. zone hémorragique (+ 1 g.).
Histologie : R. G.
T1 : foyer suppuratif nappes de pus importantes.
T2 : nappes leucocytaires diffuses, pas de pus.
IA : Foyer suppuratif limité. inflammation discrète.
IHA : Hématome infecté important.

Expérience n° 16.

9 février 1955. — 5 lapins (48 heures).
Technique habituelle, mais *2 cc.* de culture par rein.
Autopsie :
T1 : mort J1, perforation intestinale R. G. abcès + 3 g.
T2 : mort J2, abcès pus R. G. + 1 g.
IA : mort J2, abcès pus R. G. + 1 g. 20.
IH : mort J2, R. G. énorme, purulent + 8 g.
IHA : mort J2, R. G., pus, péri-néphrite + 3 g. 50.
Histologie :
T1 : Phénomènes hémorragiques, nécrose tubulaire, prolifération des germes.
T2 : Foyers hémorragiques et suppuratifs, plages nécrotiques.
IA : foyers d'abcèdation, nécrose importante.
IH : hématome du bassinet et peri-néphrite.
IHA : lésions massives de beaucoup les plus importantes avec nécrose diffuse, hémorragie intersticielle, foyer suppuratif, pullulation importante de germes.

Expérience n° 17.

16 février 1955. — 5 lapins (48 heures).
Technique habituelle, 1 cc. de germes.
Autopsie :
T1 : sacrifié J2, R. G. + 2 g. 30, pas de lésion abcèdée.
T2 : sacrifié J3, abcès important, 39°5.
IA : mort J2, R. G. + 1 g. 60, pus+++.
IH : sacrifié J3, micro-abcès, suffusions hémorragiques.
IHA : mort J2, perforation digestive. R. G. + 1 g. micro-abcès+++.
Histologie :
T1 : hémorragie en surface, inflammation peu importante.

T2 : foyer nécrotique radiaire, lésions inflammatoires.
IA : Aire en bande radiaire de nécrose avec réaction inflammatoire à leur pourtour. Pullulation de germes.
IH : Foyer abcédé, centré sur un hématome, zone de nécrose en aire.
IHA : lésions massives, plages nécrotiques étendues, pullulation de germes.

Expérience n° 18.

2 mars 1955. — 5 lapins (48 heures).
Technique habituelle, 1 cc. de germes.
Autopsie :
T1 : sacrifié J2, R. G. + 1 g. aspect normal.
T2 : laissé en vie
IA : sacrifié J3, R. G. + 2 g. gros abcès, nécrose.
IH : sacrifié J3, R. G. + 1 g. 50 abcès périphérique.
IHA : mort J2, embolie, R. G. + 0,50, pas d'abcès.
Histologie :
T1 : lésions minimes, raptus hémorragique, congestion vasculaire.
T2 : laissé en vie
IA : lésions peu intenses, congestion.
IH : hématome important coïncidant avec le trait de l'aiguille.
IHA : lésions limitées à un hématome qui pénètre dans le bassinet.

Expérience n° 19.

9 mars 1955. — 5 lapins (48 heures).
Technique habituelle, 1 cc.
Autopsie :
T1 : sacrifié J2, R. G. = R. D., hématome.
T2 : sacrifié J3, R. G. = R. D., hémorragie sous capsulaire.
IA : sacrifié J3, R.G. + 2 g. abcès, pus+++.
IH : mort J2, perforation digestive, micro-abcès.
IHA : mort J2 embolie, pas de pus, caillots.
Histologie :
T1 : lésion limitée à un élément congestif.
T2 : plages dégénératives, nécrotiques, massives.
IA : plages nécrotiques en aire.
IH : hématome péri-rénal, dépôts fibrinoïdes.
IHA : lésion limitée, hématome intra parenchymateux.

Expérience n° 20.

17 mars 1955. — 5 lapins (48 heures).
Technique habituelle, 1 cc. de germes.
Autopsie :
T1 : sacrifié J2, zone hémorragique, caillots, abcès.
T2 : sacrifié J3, R. G. = R. D., petit hématome.
IA : sacrifié J3, pas d'abcès visible
IH : sacrifié J3, R. G. + 4 g. hématome purulent.
IHA : mort J2 (OAP) R. G volumineux, capsule verdâtre.
Histologie :
T1 : hématome avec réaction leucocytaire d'ordre inflammatoire.
T2 : petit hématome péri-rénal réactions inflammatoires.
IA : hématome intra-parenchymateux.
IHA : plage hématique diffuse, infectée dans le tissu adipeux du bassinet.
IH : aire de nécrose intéressant la zone médullaire.

Tableau des températures initiales et terminales des trois animaux traités

Exp. N°	IA		IH		IHA	
	I	T	I	T	I	T
3	37	31	36	29		
4	34	31	32	22		
5	36	38	36	21		
6	36	37	34	25		
7	36	38	33	28	29	21
8	33	29	35	26	31	22
9	35	37	34	30	34	32
10	34	35	34	29	34	32
11	mort		mort		mort	
12	34	35	mort		36	30
13	38	35	35	33	35	32
14	39	37	36	31	36	30
15	38	32	35	20	35	22
16	33	29	34	24	34	22
17	40	32	35	24	36	28
18	37	30	35	23	34	25
19	35	36	34	20	35	25
20	36	34	35	21	34	22
21	37	35	37	18	34	25
22	36	35	36	26	35	20

Expérience n° 21.

23 mars 1955. — 5 lapins.

Dans cette expérience, certains points de détail ont été recherchés, les témoins T1 et T2 ont été supprimés, car les résultats des 20 expériences précédentes étaient suffisamment éloquents. Par contre, nos animaux ont été employés à vérifier certaines hypothèses.

Un lapin Lo a été attaché sur une table sans inoculation, sans aucun traitement, dans le but de vérifier sa température en immobilisation complète sur le dos (voir courbe). La température diminue de 1°5 en 24 heures.

Un lapin N a été simplement lardé de 3 coups d'aiguilles stériles dans le rein gauche pour vérification des lésions traumatiques. Le rein gauche est prélevé 48 heures après.

Un lapin est inoculé, hiberné et soumis aux antibiotiques pour remplacer le lapin IHA décédé lors de la précédente expérience.

Un lapin est inoculé et hiberné dans le même but.

Expérience n° 22.

31 mars 1955. — 4 lapins.

Deux animaux IH et deux animaux IHA sont mis en expérience pour vérification des survies, sans prélèvement, mais dans le but de suivre l'hibernation et de vérifier la fragilité de nos animaux hibernés, qu'une faute de technique minime peut tuer, alors que les témoins et l'animal IA, ne subissant pas les mêmes traitements, ont plus de chance de survivre.

TROISIEME PARTIE

Résultats des expériences

Avant d'étudier l'action sur les phénomènes généraux et sur les phénomènes locaux, précisons que cette technique nous a permis de vérifier les données déjà acquises sur deux points.

1° Les mélanges lytiques ont des propriétés hypothermisantes indiscutables. En effet, on peut se demander si l'anesthésie ou la simple immobilisation ne suffisent pas à abaisser la température de l'animal. Nous avons, dans ce but, immobilisé un lapin qui n'avait reçu aucune injection de staphylocoques (et, par suite, aucun traitement). Sa température rectale au cours des 24 heures n'a pas varié de 1° 5, restant en plateau entre 35° et 36° 5 (voir courbe).

Nous nous contenterons de reproduire les moyennes thermiques suivantes :

— Animaux endormis ..... 34° 5
— Animaux hibernés anesthésiés ..... 26° 5
— Animaux hibernés ..... 27°

La température normale de l'animal mobile en cage étant de 38°.

2° Les antibiotiques potentialisent l'action de l'hibernation en donnant une chute thermique plus rapide et plus profonde. Ces faits ont déjà été signalés par les auteurs allemands Lutzenkirchen et Schoog expérimentant sur 1.157 rats.

Dans notre série expérimentale, les moyennes thermiques des températures les plus basses enregistrées sont les suivantes :

— Animaux hibernés et recevant des antibiotiques .. 26°
— Animaux hibernés sans antibiotique ..... 27° 4

CHAPITRE PREMIER

Action sur les phénomènes généraux

A. — La survie relative

Quoique notre but n'ait pas été d'obtenir la survie prolongée des animaux, il nous a paru intéressant de comparer les durées de survie relative que nous avons calculées en

Tableau des survies relatives

Expérience	I. A.	I. H.	I. H. A.
n° 12	26	D.C.D. dès le début (S.T.H.)	26
n° 13	33	33	33
n° 14	48	40 (noyé sérum)	48
n° 15	48	44 (perforat. gast.)	48
n° 16	37	27	41
n° 17	32	48	44 (perforat. intest.)
n° 18	48	48	36 (D.C.D. S.T.H.)
n° 19	48	36 (perforat. intest.)	43 (D.C.D. Ml)
n° 20	48	48	36 (D.C.D.)

heures L'échelle de valeurs partant de 0 à 48 heures (durée maximum de l'expérience).

Il n'était possible de comparer les survies relatives que dans les expériences effectuées sans anesthésie générale, pour éliminer les causes d'erreur dues aux accidents de l'anesthésie.

Il est bien certain, d'autre part, que tous les chiffres que nous publions dans le tableau ci-contre ne sont pas utilisables, car le fait d'hiberner les animaux ajoute, par les manipulations que cette méthode implique, des causes d'erreur (embolies, perforations intestinales, surcharges liquidiennes) qui seraient facilement éliminées sur l'homme. Nous nous sommes expliqué plus haut sur ce point.

En rapprochant donc les chiffffres de survie exprimés en heures sur des expériences comparables, on obtient :

— Série inoculé + antibiotiques (IA) :
moyenne de survie : 39 h. 30'

— Série inoculé + hibernation (IH) :
moyenne de survie : 40 h. 55'

L'hibernation prolonge donc la survie relative, et si l'on compare la série d'animaux inoculés et hibernés à la série d'animaux inoculés, hibernés et antibiotiques, on obtient :

— Série inoculé + hibernation (IH) :
moyenne de survie : 36 h.

— Série inoculé + hibernation + antibiotiques (IHA) :
moyenne de survie : 36 h. 45'

Ces chiffres appellent trois remarques :

1° Il s'agit de chiffres purement comparatifs et qui n'ont pas de valeur absolue.

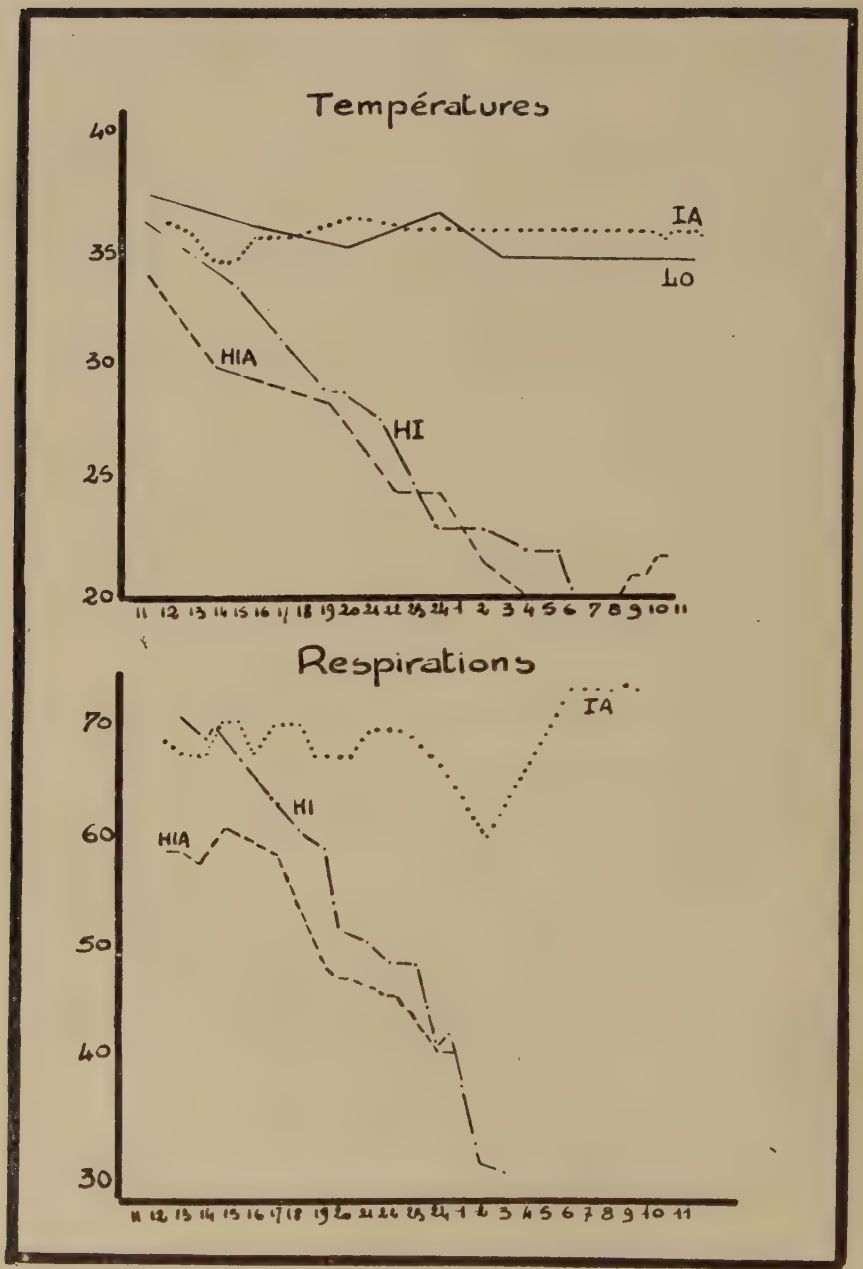
2° Les moyennes thermiques sont différentes dans les séries comparatives car — et il suffit de se reporter au tableau pour en juger — on doit éliminer pour chaque calcul des expériences différentes.

3° Si l'hibernation prolonge la durée de survie relative des animaux, **c'est l'association hibernation - antibiotiques qui donne les meilleurs résultats.**

B. — Action sur la fièvre (tableau 47 en face).

Là encore, la comparaison n'est possible que dans les séries où l'injection de staphylocoques a été faite sans laparotomie pour éliminer le facteur choc traumatique.

Les chiffres utilisés représentent le maximum thermique atteint par les animaux. Là encore, ils n'ont qu'une valeur relative et il faut se souvenir que, par suite de leur


Températures
40
35
30
25
20
IA
Lo
HIA
HI
11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
Respirations
70
60
50
40
30
IA
HI
HIA
11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

échange très important, les petits animaux immobilisés ont une température centrale qui tend à descendre au-dessous de la normale (loi des rapports surface-poids). Ceci explique, en particulier, l'absence de fièvre au sens clinique et humain du terme.

— Série d'animaux inoculés et traités par les antibiotiques (IA) : moyenne thermique : 37°

— Série d'animaux inoculés, hibernés avec ou sans antibiotiques (IH ou IHA), moyenne thermique : 34° 5

C. — Action sur le rythme respiratoire.

Une première comparaison s'impose. Il n'y a pas de différence entre le rythme respiratoire minute d'un animal simplement inoculé ou inoculé soumis aux antibiotiques.

— Moyenne des rythmes respiratoires minute des animaux inoculés (T1) ou (T2) 52,3

— Moyenne des rythmes respiratoires minute des animaux inoculés et soumis aux antibiotiques (IA) 52,3

Ceci tendrait à prouver que les antibiotiques n'ont pas d'action sur les phénomènes généraux de l'infection.

Par contre, les moyennes respiratoires des animaux inoculés et soumis à l'hibernation, avec ou sans antibiotiques (IH) ou (IHA), donnent les chiffres suivants : 38 respirations minute. Ce ralentissement du rythme respiratoire indique une nette diminution des métabolismes, il va de pair avec la disparition de la thermogénèse et l'abaissement de la température centrale, traduisant une action efficace des drogues lytiques sur les phénomènes généraux.

D. — Action sur le rythme cardiaque.

Etude électrocardiographique (Dr Guy Ruf).

L'enregistrement fut réalisé, soit à l'aide de l'appareil MINOT à inscription photographique et observation fluoroscopique, soit avec l'appareil ALVAR, à inscription directe à plume.

Les dérivations utilisées : le plus souvent seule D2 fut enregistrée en raison de sa netteté dans cette dérivation et surtout du fait que la morphologie des complexes n'est que rarement modifiée. Des enregistrements furent aussi pratiqués en D1, D3.

Modifications observées :

Le rythme : chez le lapin non hiberné durant toute l'observation, chez le lapin hiberné au début seulement de celle-ci, apparaît une tachycardie sinusale à 250/minute. Elle est identique à celle des lapins témoins (T1 et T2).

Après une hibernation d'environ 1 heure, on observe un léger ralentissement d'origine sinusale.

Exemple : expérience n° 3, du 29 octobre 1954 :
— température : 29° ;
— ralentissement peu important ;
expérience n° 8, du 2 décembre 1954 :
— température : 21° ;
Bradycardie sinusale : 70-80/minute.

En outre, la fluoroscopie permet d'observer rarement quelques extrasystoles ventriculaires isolées sans aucun rapport avec l'hibernation et avec le degré de l'hypothermie.

La morphologie des complexes : le plus souvent elle n'est pas modifiée, aussi bien chez les animaux témoins que chez les animaux hibernés. Quelques fois, cependant, on a pu observer :

— une modification isolée de l'onde T aplatie en D2 — (ECG du 16-12-54) ;

— une sous-dénivellation de ST en D2 chez IH (2-12-54) (hypothermie à 21°).

De ces faits, nous pourrons retenir que :

— l'électro-cardiogramme ne peut être intéressant que pour montrer :

1° le ralentissement du rythme, d'origine sinusale ; il apparaît chez le lapin hiberné ,inoculé ou non aux environs d'une heure d'hibernation ; il est peu accentué au début, mais sa fréquence diminue de moitié lorsque l'hypothermie est moyenne ; cette fréquence peut atteindre 70-80 au lieu de 200/minute lorsque l'hypothermie est à 21° ;

2° déceler les modifications de l'onde T et du segment ST qui, bien que rares, peuvent apparaître en hypothermie accentuée. L'inconstance de ces modifications, leur rareté font que l'on ne peut affirmer que ce soient des modifications « anoxiques ».

E. — Action sur la numération et formule (M^lle^ Lagarde).

Les prises de sang ont été effectuées par ponction de la veine marginale de l'oreille après vaso-dilatation par badigeonnage au xylol.

Les cinq lapins sont ponctionnés avant l'inoculation, 24 heures après (au début des hibernations), 48 heures après (en fin d'expérience).

Nous possédons trop peu de documents pour faire état de résultats valables. D'autre part, la perfusion prolongée

imposée aux animaux hibernés provoque de plus une hémodilution importante qui fausse les résultats absolus. Toutefois, il apparaît nettement que si, chez les animaux témoins infectés non hibernés, la leucocytose va en augmentant jusqu'à la fin de l'expérience (polynucléose classique de l'infection aiguë), elle reste stable chez les hibernés, tendant à prouver l'inhibition des réactions de défense. Les moyennes des leucocytoses en début et en fin d'expérience donnent les chiffres suivants :

	Avant inoculation	En fin d'expérience
T2	7.800	13.900
IA	7.200	18.300
IH	5.400	8.200
IHA	5.500	9.300

Il semble bien que nous retrouvions les conclusions de MM. Brahic, Tamalet et Girault (séance de la Société de Biologie, 10 mars 1954, tome 148, avril 1954, page 699) : l'hibernation dans les états d'infection produit une grande granulopénie progressive. **Cette granulopénie est d'ailleurs interprétée par ces auteurs comme étant sous la dépendance de l'inhibition fonctionnelle du système neuro-végétatif.** Cet autre aspect des réactions de défense neutralisées par l'hibernation.

CHAPITRE II

Action sur les phénomènes locaux

A. — Etude macroscopique.

Les erreurs d'interprétaion sont trop faciles pour qu'il soit possible de sélectionner macroscopiquement les lésions et de les classer en fonction du degré de gravité.

Néanmoins, nous avons observé macroscopiquement les lésions suivantes :

a) **l'hématome** intra-parenchymateux centré sur les points d'inoculation ; il réalise une lésion radiaire à partir du trajet de l'aiguille et qui peut atteindre le bassinet ;

b) **l'abcès,** cavité plus ou moins nécrotique à contenu purulent ;

c) **la nécrose,** zone de nécrose différente par sa coloration et sa consistance du reste du parenchyme rénal ;

d) **les lésions annexes :** acessoirement, signalons des lésions de la capsule plus ou moins décollée et couverte de fausses membranes ; des lésions du bassinet et de l'uretère ; celui-ci, dans certains cas, est très épaissi et peut avoir le calibre d'une allumette.

B. — Etude microscopique (D^r^ H. Payan).

Un certain nombre d'images pathologiques sont retrouvées constamment, dont nous analyserons les caractères. Du point de vue topographique, elles peuvent siéger autant dans la corticale que dans la médullaire et dans le plan du bassinet ; elles paraissent axées sur le trait de ponction affectant, sur les coupes les plus évocatrices, une disposition radiaire sensiblement perpendiculaire à la surface rénale.

Les hématomes purs dissocient le parenchyme sur une étendue souvent importante sans réaction à leur contact ; il faut en rapprocher la présence de foyers hémorragiques interstitiels plus diffus, développés entre les tubes ; il existe enfin une congestion vasculaire à laquelle peuvent participer les floculi glomérulaires.

L'hématome infecté est une variante de l'image précédente ; elle se trouve modifiée, donnant lieu à des nappes homogènes de type fibrinoïde englobant des infiltrats leucocytaires riches en polynucléaires. A leur contact, peuvent se situer des foyers nécrotiques intéressant le parenchyme adjacent.

Des foyers abcèdés sont, par ailleurs, visibles, qui répondent à une nappe leucocytaire dense, bien limitée, sans fibrose à son pourtour. Des infiltrats leucocytaires diffus peuvent s'observer, qui sont généralement peu importants, paraissant de caractère contingent.

Des aires de nécrose, autres types de lésions apparaissant sur les plages étendues de désintégration du parenchyme, les éléments en sont profondément altérés ; les contours des néphrons demurent identifiables, mais les cellules tubulaires ont des limites apicales peu nettes. Leur protoplasma est homogénéisé, le noyau en voie de pycnose et de lyse. Ces plages contrastent avec le parenchyme ambiant par leur aspect homogène ; deux éléments particuliers sont à retenir à leur propos : présence à leur pourtour d'une réaction leucoytaire, sorte de membrane pyogène qui sépare les zones désintégrées du tissu rénal adjacent, présence à leur centre d'amas microbiens plus ou moins importants.

Hématome, hématome infecté, abcèdation, nécrose constituent les grands types pathologiques retrouvés, mais à des degrés variables, selon les conditons expérimentales. Précisons, au préalable, que, pour certaines séries, la réaction inflammatoire déclenchée peut être relativement réduite.

Elle peut être nulle pour tel ou tel animal. On ne peut, d'autre part, apprécier des phases de développement plus ou moins poussées selon les cas : au moment où les animaux sont sacrifiés, les lésions sont largement constituées. C'est, en fait, leur importance respective qui paraît pouvoir représenter un terme de comparaison. A cet égard :

1° le facteur temps paraît jouer dans l'aggravation des lésions chez l'animal sacrifié tardivement ;

2° sous l'influence des antibiotiques, les altérations sont de caractère limité, se réduisant, en général, à des foyers abcèdés de petite taille, en nombre restreint ;

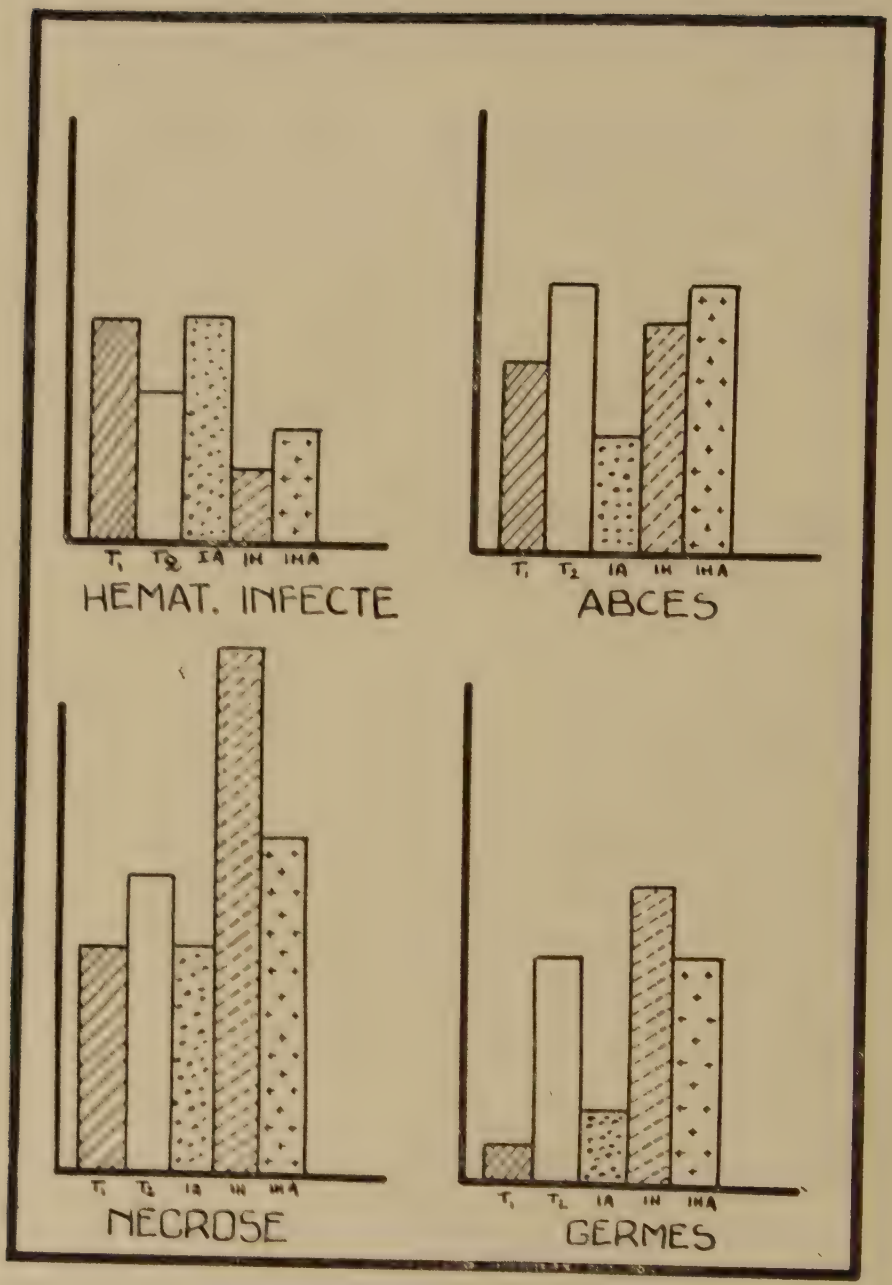
3° chez l'animal hiberné les lésions paraissent, dans l'ensemble, de caractère beaucoup plus importants ; c'est ici que s'objectivent les foyers infectés les plus massifs, les aires de nécrose intensives avec pullulation microbienne ;

4° ces réactions se retrouvent à un degré moindre, mais beaucoup plus marquées que sous antibiotiques seuls, chez l'animal infecté traité par antibiotiques et hiberné.

Dans le tableau ci-contre, nous avons représenté en fonction de l'expérience et des différents animaux, les lésions types qui ont été observées au microscope.

	Coupe	Série	Délai	Hématome Pur	Hématome Infecté	Abcès	Necrose	Germes
T 1 INF.	4903	13	24			+	+	
	4911	14			+	+		
	4914	15	24	+	+	+		
	4922	16	12	+				
	4927	17	25	+				
	4939	18	24	+	+			
	4943	19	24					
	4946	20		+				
T 2 INF.	4903	13	33					
	4911	14		+				
	4914	15	48					
	4922	16	33			+	+	+
	4927	17	48	+				
	4943	19	48		+		+	
	4946	20		+	+			
INF. ANTIB.	4903	13	33					
	4911	14	48	+		+		
	4914	15	48					
	4922	16	37	+	+	+	+	+
	4927	17	34		+		+	
	4939	18	24	+				
	4943	19	48		+		+	
	4946	20	48	+	+			
INF. HIB.	4903	13	33		+	+	+	
	4911	14	40			+	+	
	4914	15	44		+		+	
	4922	a16	28	+			+	
	4922	b16	34		+	+	+	
	4927	17	48		+	+		
	4939	18	48	+	+			
	4943	19	48		+		+	
	4946	20	48					
INF. HIB. ANTIB.	4903	13	33			+	+	
	4911	14	48					
	4914	15	48		+			
	4922	16	34			+	+	+
	4927	17	45		+	+		
	4939	18	36	+				
	4943	19	44	+			+	
	4946	20	36	+	+		+	

Comme il était difficile de les évaluer en chiffres, nous avons préféré les comparer les unes aux autres et leur attribuer un nombre de croix (+) en fonction de leur nombre et de leur étendue. Cette notation nous a permis de plus de visualiser nos résultats en construisant quatre « graphiques en escalier » où les lésions sont dissociées les unes par rapport aux autres. Ils prouvent le caractère important des lésions chez les animaux hibernés et le caractère limité de ces lésions chez les non hibernés.


T1 T2 IA IN INA
HEMAT. INFECTE
T1 T2 IA IN INA
ABCES
T1 T2 IA IN INA
NECROSE
T1 T2 IA IN INA
GERMES

Conclusions

Les effets de l'hibernation dans les infections chirurgicales doivent être étudiés du point de vue général et du point de vue local.

Effets sur les phénomènes généraux.

L'hibernation augmente la durée de survie relative des animaux infectés. Si les antibiotiques sont associés à l'hibernation, le bénéfice obtenu est encore plus net. L'action de l'hibernation est évidente sur la fièvre, le rythme respiratoire et la numération et formule. Toutes ces manifestations générales de l'infection sont minimisées de façon importante.

Effets sur les phénomènes locaux.

L'hibernation aggrave les effets locaux de l'infection par sidération des défenses empêchant le processus habituel de claustration des germes. Mais il faut remarquer du point de vue histologique que cette pullulation des germes s'explique parfaitement dans des foyers atones, non par la claustration du foyer, puisque celle-ci n'existe pas, mais parce que le germe utilisé, hautement pathogène, était peu sensible aux antibiotiques connus. Cette aggravation locale est ainsi facile à expliquer puisqu'on a diminué les défenses tissulaires de l'organisme sans disposer d'une arme assez efficace contre l'agent pathogène. De toutes façons, il est démontré que l'hibernation a une action certaine en empêchant la constitution de réactions de défenses et elle permet de dissocier la part neuro-végétative de la part microbienne dans les phénomènes d'inflammation, ce qui n'empêche pas de mettre l'accent sur les dangers de son action et de son utilisation à l'état isolé dans l'infection.

D'autre part, notre étude clinique nous a montré que les antibiotiques ont apporté certaines perturbations dans l'évolution des infections aiguës chirurgicales (modifications des phénomènes généraux et locaux aboutissant à de nouveaux types cliniques). Ces perturbations semblent résulter de la claustration du foyer initial laissant évoluer pour leur propre compte les phénomènes neuro-végétatifs réactionnels, d'où la conception de nouvelles méthodes thérapeutiques visant à juguler la réaction neuro-végétative.

De notre étude expérimentale et anatomo-pathologique, nous pouvons déduire :

a) Si l'action aggravante indubitable de l'hibernation sur les lésions locales est certaine, cette action n'est pas contradictoire avec la prolongation de la survie relative des animaux infectés traités par l'hibernation et les antibiotiques. Elle tend simplement à démontrer

1° Que tout n'est pas forcément favorable dans la suppression totale de la réaction neuro-végétative ;

2° Que, néanmoins, en fin de compte, le temps gagné par la survie due à l'arrêt des phénomènes neuro-végétatifs, doit en pratique finalement arriver à compenser l'aggravation des lésions locales.

b) Il semble que nous pouvons, de plus, logiquement conclure que l'hibernation nous a permis de dissocier dans les phénomènes d'inflammation la part neuro-végétative de la part microbienne.

Vu et permis d'imprimer

Le Doyen, Le Président,

Le Recteur de l'Académie d'Aix-Marseille

Bibliographie

ALBERT-WEIL J. : *A propos de la méthode d'hibernation de H. LABORIT.* — Gazette des hôpitaux, nos 34 et 35, septembre 1952.

ALLAINES (d') Cl. : *La réfrigération. Utilisation et procédés habituels.* — Concours médical n° 7, 14 février 1953.

ALLUAUME R. : *Les différents degrés de l'hibernation artificielle.* — Anesthésie et Analgésie, t. IX, n° 2, juin 1952.

AOUSTIN J. - GASPARD et MUHLETHALER : *Tétanos et déconnexion neuro-végétative.* — Anesthésie et Analgésie, t. IX, n° 4, décembre 1952.

ARON E. - CHAMBON Y. et VOISIN A. : *Action d'une végétativolytique sur la réaction hypophysosurrénalienne du rat blanc. Application au dosage pratique des substances corticotropes.* — Académie de Médecine, séance du 21 juillet 1953.

BAHUET R. : *Les anesthésies potentialisées.* — Chapitre français du Collège International des Chirurgiens, 13 mai 1952, in Bordeaux chirurgical, n° 4, supplément, 1952.

BAHUET R. : *De l'anesthésie potentialisée sans anesthésique à l'hibernation artificielle.* — Journal de Médecine de Bordeaux, t. CXXIX, n° 7, 1952.

BARIETY M. - KOHLERD. - BARBE M. et PICTET L. : *Recherches sur l'action des ganglioplégiques dans l'œdème pulmonaire aigu expérimental provoqué chez le lapin par l'administration d'adrénaline.* — Académie des Sciences, séance du 8 juin 1953, in comptes rendus, t. CCXXXVI, n° 23.

BARIETY M. - KOHLER D. et BARBE M. : *Action potentialisatrice des ganglioplégiques sur certains effets de l'intoxication barbiturique aiguë chez le lapin.* — Académie des Sciences, séance du 29 juin 1953, in comptes rendus, t. CCXXXVI, n° 26.

BERNARD F. : *L'hibernation artificielle en chirurgie.* — Feuillets du Praticien, n° 117, octobre 1952.

BOBBIO A. : *Risultati clinici e ricerche sperimentali sull'ibernazione artificiale secondo Laborit.* — Giornale italiano di anestesiologia, 18, 5, sept. - oct. 1952.

BOBBIO A. : *Indicazioni e possibilita dell'ipotermia artificiale in chirurgia.* — Relazione del 4° Congresso della sezione italiana delle « International Collège of Surgeons », Rome, 11-13 juin 1953.

BOBBIO A. - GOFFRINI P. et BEZZI E. : *L'hibernation artificielle selon la méthode de Laborit.* — Presse Médicale, n° 80, 17 décembre 1952.

BOVET D. : *Aspects pharmacodynamiques des ganglioplégiques à fonction ammonium quaternaire récemment introduits en chirurgie comme adjuvants de l'anesthésie.* — Congrès autrichien d'anesthésiologie, Velden, 17-19 mai 1953.

CAHN J. - DUBRASQUET M. et GEORGES G. : *Thyroïde et hibernation artificielle.* — Société d'Anesthésie et d'Analgésie, séance du 11 décembre 1952.

CAHAN J. - DUBRASQUET M. et GEORGES G. : *Réactions hypophyso-cortico-surrénales pendant l'hibernation.* — Anesthésie et Analgésie, t. X, n° 1, février 1953.

CHARONNAT R. et LECHAT P. : *Influence de la température interne de l'animal sur l'anesthésie de la cornée du lapin ; remarques sur la potentialisation.* — Académie de Pharmacie, séance du 3 décembre 1952.

CHAUCHARD B et CHAUCHARD M. P. : *Réactions anaphylactiques du système nerveux végétatif.* — Comptes rendus de la Société de Biologie, t. CXLVI, n°s 21-22, novembre 1952.

CHEDID Ph. et FARJALLAH A. : *Note préliminaire sur neuf cas d'hibernation artificielle chez des nourrissons en état pré-agonique.* — Journées médicales de la Faculté Française de Médecine et de Pharmacie de Beyrouth, 13-16 novembre 1952.

COTTALORDA J. et BIMAR J. : *Les tendances actuelles de l'anesthésie chirurgicale.* — Archives de Médecine Générale et Tropicale, n° 3, 1953.

COURTY L - CAMELOT J. et DOUTRIAUX J. : *A propos de l'hibernation.* — Société Médicale Anatom-Clinique de Lille, séance du 14 janvier 1953.

DECOURT A. : *De l'anesthésie potentialisée à l'hibernation artificielle.* — Thèse, Bordeaux 1953.

EGGER R. : *L'hibernation artificielle.* — Therapeutische Umschau, 5me cahier, août 1952.

FANJEAUX G. et SOULIER J. — *A propos de quelques cas d'anesthésie sous hibernation et sous hypotension contrôlée.* — Afrique Française Chirurgicale, n°s 3 et 4, 1952.

FANJEAUX G. et SOULIER J. : *L'hibernation artificielle.* — Afrique Française Chirurgicale, n° 1, janvier-mars 1953.

HEPP J. et ALLUAUME R. : *Réflexions à propos de quatre-vingt-douze cas d'hibernation artificielle.* — Académie de Chirurgie, séance du 6 mai 1953, in mémoires, t. LXXIX, n°s 15 et 16.

HUGUENARD P. : *Hibernation artificielle.* — Acta anatesthesiologica Belgica, n° 2, décembre 1951.

HUGUENARD P. : *Technique de l'hibernation artificielle en chirurgie.* — Giornale Italiano di Anestesiologia, 18, 3-4, octobre 1951.

HUGUENARD P. : *Hibernation artificielle. Nouvelles données utiles.* — Anesthésie et Analgésie, t. IX, n° 2, juin 1952.

HUGUENARD P. : *Essais de vasoplégie par associations de drogues.* — Anesthésie et Analgésie, t. IX, n° 3, septembre 1952.

HUGUENARD P. : *Hibernation artificielle.* — Revue du Praticien, t. 11, n° 26, 11 octobre 1952.

HUGUENARD P. : *Technique et résultats de l'hibernation artificielle.* — Congrès national des Médecins anesthésiologistes français, in Anesthésie et analgésie, t. X, n° 1, février 1953.

HUGUENARD P. : *Der Künstliche Winterschlaf.* — Der Anaesthesist, t. 11, n° 1, février 1953.

IRMER W. et KOSS F.-H. : *Die Potenzierte Narkose.* — Deutsche Medizinische Wochenschrift, n° 11, 1953.

JACQUEMET L.-R. : *Considérations sur quelques cas d'hibernation provoquée.* — Société des Sciences Médicales de Clermond-Ferrand, séance du 20 mars 1953.

JANBON M. - BERTRAND L. - SALVAING J. - BARJON P. : *Tentative d'hibernation artificielle dans un cas de tétanos « post abortum » mortel.* — Montpellier Médical, t. XLI - XLII, n° 5, juillet 1952.

JAULMES C. - LABORIT H. - BENITTE A. : *Peut-on concevoir l'application de l'hibernation artificielle à la chirurgie de guerre ?* — Bulletin de la Société de Médecine Militaire Française, n° 10, séance du 13 décembre 1951.

JAULMES C. - LABORIT H. - BENITTE A. : *Prévention du choc hémorragique par l'hypothermie associée à la stabilisation*

neuro-végétative. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. CCXXXIV, séance du 14 janvier 1952.
JAULMES C. - LABORIT H. - BENITTE A. - RICHARD S. : *Prévention du choc hémorragique par l'hypothermie associée à la stabilisation neuro-végétative.* — Bulletin de la Société de Médecine Militaire Française, n° 2, séance du 14 février 1952.
JAJULMES B. : *L'hibernation artificielle en chirurgie.* — Thèse Paris, 1952.
JAVELIER A. : *Hibernation artificielle.* — Libre Pharmacie, n° 77, décembre 1952.
JAVELIER A. : *Hibernation artificial.* — Sinopsis, n° 3, mai-juin 1953.
JENTZER A. : *Hibernation, anesthésie potentialisée, choc post-opératoire, à l'exclusion de l'hypotension contrôlée.* — Schweizerische Medizinische Wochenschrift, n° 47, 22 novembre 1952.
JENTZER A. - CORBOUD N. - MULLER : *Hibernation : expérimentation et expérience clinique.* — Congrès autrichien d'anesthésiologie, Velden, 17-19 mai 1953.
LABORIT H. : *L'hibernation artificielle.* — Acta Anaesthesiologica Belgica, n° 2, décembre 1951.
LABORIT H. : *Application à la pathologie générale des acquisitions récentes concernant la physio-pathologie artériolo-capillaire.* — Presse Médicale, n° 27, 19 avril 1952.
LABORIT H. : *L'hibernation artificielle.* — Der Anaesthesist, t. 1, 1er cahier, avril 1952.
LABORITE : *De l'anesthésie potentialisée à l'hibernation artificielle.* — Médecine et Hygiène, n° 218, 15 mai 1952.
LABORIT H. : *L'hibernation artificielle en anesthésiologie.* — Anesthésie et analgésie, t. IX, n° 2, supplément, 1952.
LABORIT H. : *Réaction organique à l'agression et choc.* — Paris, Masson, Edit., 1952.
LABORIT H. : *Anesthésie potentialisée et hibernation artificielle.* — Entretiens de Bichat, Paris, 1952.
LABORIT H. : *Rôle des capillaires dans la pathogénie de la maladie traumatique et du choc.* — Rapport au Congrès d'Angéiologie, octobre 1952.
LABORIT H. : *De la neuroplégie à l'hibernation artificielle.* — Gazette Médicale de France, t. LIX, n° 23, deuxième numéro de décembre 1952.
LABORIT H. : *L'hibernation artificielle - Notions générales.* — Bordeaux Chirurgical, n 4, supplément, 1952.
LABORIT H. : *Les déconnecteurs neuro-végétatifs et l'hibernation provoquée du point de vue pharmacodynamique, chirurgical et médical.* — Revue de Pathologie générale et comparée, n° 644, janvier 1953.
LABORIT H. : *L'hibernation artificielle en chirurgie de guerre.* — Revue du Corps de Santé Militaire, t IX, n° 1, mars 1953.
LABORIT H. : *Réflexions sur l'évolution de l'hibernation artificielle.* — Bruxelles Médical, n° 17, 26 avril 1953.
LABORIT H. : *Sur le traitement des états de choc.* — Annales de Chirurgie, n° 7, 18 juillet 1953.
LABORIT H. et CAHN J. : *Indications de l'hibernothérapie.* — Quinzaine Médicale, n° 3, 1953.
LABORIT H. et HUGUENARD P. : *L'hibernation artificielle* — Communication au XIVe Congrès de la Société Internationale de Chirurgie, Paris, septembre 1951.
LABORIT H. et HUGUENARD P. : *L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques.* — Presse Médicale, n° 64, 13 octobre 1951

LABORIT H. et HUGUENARD P. : *L'hibernation artificielle chez le grand choqué.* — Presse Médicale, n° 49, 18 juillet 1953.
LABORIT H. - HUGUENARD P. - ALLUAUME R. : *Un nouveau stabilisateur neuro-végétatif, le* 4.560 *R.P.* — Presse Médicale, n° 10, 13 février 1952.
LABORIT H. et JAULMES C. : *De l'anesthésie potentialisée à l'hibernation artificielle.* — Toulouse Médical, n° 10, novembre 1952.
LABORIT H. - JAULMES C. - BENITTE C. : *Quelques aspects expérimentaux de l'hibernation artificielle.* — Anesthésie et Analgésie, t. IX, n° 2, juin 1952.
LAZORTHES G. - CAMPANA L. - ANDUZE H. : *Les indications neuro-chirurgicales de l'hibernation en chirurgie cérébrale et en traumatologogie cranienne.* — Revue neurologique, tome LXXXVII, n° 6, 1952.
LEVENT R. : *Anesthésie potentialisée et hibernation contrôlée.* — Gazette des hôpitaux, n° 23, 7 juin 1953.
MARTIN Cl. : *Sur l'hibernation artificielle appliquée au traitement d'un cas très sévère de septico-pyohémie à staphylocoques.* — Presse Médicale, n° 5, 24 janvier 1953.
MERZ H. : *A propos de la communication de MM. Jaulmes, Laborit et Benitte.* — Bulletin de la Société de Médecine Militaire Franaçise, n° 3, séance du 13 mars 1952.
NICOL - MATTEI - BRUN-BUISSON - FRANÇOIS - JAFFRY et LAGNEAU : *Note préliminaire sur la neuroplégie et l'hibernation artificielle dans le traitement des gros blessés de guerre en Indochine.* — Thérapie, t. VIII, n° 1, 1953.
NICOL - MATTEI - BRUN-BUISSON - FRANÇOIS - JAFFRY et LAGNEAU. — *Introduction des méthodes de Laborit dans le traitement des chocs de guerre en Indochine.* — Académie de Chirurgie, séance du 13 mai 1953, in mémoires, t. LXXIX, numéros 15 et 16.
REILLY J. et TOURNIER P. : *L'action de la chloropromazine* (4.560 R.P.) *sur l'intoxication typhique expérimentale.* — Académie de Médecine ,séance du 7 juillet 1953.
RIGOTTI S. : *Dal blocco del S.N. vegetativo all'ibernazione artificiale ; primi risulti di un nuovo indirizzo di terapia psichiatrica.* — Rassegna di neurologia vegetative, 4, 5, 1952.
RIPSTEIN C.-B. - FRIEDGOOD C.-E. et SOLOMON N. : *A technique for the production of hypothermia.* — New-York Academy of medicine, séance du 22 avril 1953.
SENEQUE J. : *Résultats de l'hibernation à la Clinique de Vaugirard.* — Académie de Médecine, séance du 2 décembre 1952, in bulletin, t. CXXKVI, n°s 33 et 34.
SENEQUE J. et HUGUENARD P. : *Considérations sur l'hibernation artificielle en chirurgie.* — Académie de chirurgie, séance du 6 mai 1953, in mémoires, t. LXXKIX, n° 15 et 16.
SOREL R. - BARDIER A. - RIEUNAU J. - AUBAN H. - DALOUS A. : *L'hibernation en pédiatrie - Premiers résultats.* — Archives françaises de Pédiatrie, t. X, n° 5, 1953.
SOREL R. - RIEUNAU-SERRA et AUBAN H. : *L'hibernation dans les états neuro-toxiques du nourrisson - Premiers résultats.* — Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse, séance du 25 novembre 1952.
TAUVERON : *Anesthésie et hibernation.* — Dauphiné Médical, n° 45, 1953.
THULLIER E. et CAILLOL M. : *A propos de l'hibernation artificielle.* — Académie de Chirurgie, séance du 20 mai 1953, in mémiores, t. LXKIX, n°s 17-18.

TURPIN : *L'hibernation artificielle.* — Médico-Technique, n° 1, avril 1953.
VAN EECKHOUTE : *Le chlorhydrate de chloro-3-diméthylamino-3'-propyl-10-phénothiazine* (4.560 R.P.) - *Son action sur le système nerveux et sur le système neuro-végétatif.* — Thèse, Genève 1953.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires,

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de ráce, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.